Guy NARCISSE

VARIABILITÉ DES EFFETS PHARMACODYNAMIQUES DE QUELQUES SUBSTANCES PSYCHOTROPES

INFLUENCE DE L'ESPÈCE ANIMALE, DE LA RACE ET DE L'ÉTAT PATHOLOGIQUE (CANCERS)

THÈSE POUR LE DOCTORAT D'ÉTAT EN PHARMACIE

- 1973 -
TOURS

29 - Pays Bas - Leyde

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549627_0002

UNIVERSITÉ DE TOURS
FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNEE 1973 N° 3 E

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN PHARMACIE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Guy NARCISSE

Né le 17 mai 1943, à Orléans (Loiret)

présentée et soutenue publiquement le 19 juin 1973

TITRE :

VARIABILITÉ DES EFFETS PHARMACODYNAMIQUES DE QUELQUES SUBSTANCES PSYCHOTROPES

INFLUENCE DE L'ESPÈCE ANIMALE, DE LA RACE ET DE L'ÉTAT PATHOLOGIQUE (CANCERS)

Président de Thèse :

Mme le Professeur O. FOUSSARD-BLANPIN

Membres du Jury :

MM. les Professeurs A. QUEVAUVILLER
J. CANELLAS
M. MAILLET
Ph. MAUPAS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA FAMILLE

En témoignage de ma profonde affection
et de ma gratitude.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

Je leur dédie ce travail.

A MADAME LE PROFESSEUR O. FOUSSARD-BLANPIN

Professeur de Pharmacodynamie à titre personnel
à la Faculté de Pharmacie de Tours.

Ancien Chef de Laboratoire de Biochimie
des Hôpitaux de Paris.

Vous avez éveillé en nous, par la haute valeur de votre enseignement, notre intérêt pour la Pharmacodynamie.
Vous nous avez accueilli dans votre laboratoire et c'est à vous que revient tout le mérite que peut avoir ce travail ; vous l'avez inspiré et guidé tout en favorisant notre esprit d'initiative.

Nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu nous porter et que vous nous renouvelez en présidant notre jury de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond attachement et de notre infinie reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. QUEVAUVILLER

Doyen honoraire de la Faculté de Pharmacie de Paris.

Professeur d'Hygiène et d'Education sanitaire à la Faculté des Sciences pharmaceutiques et biologiques de Paris-Luxembourg.

Inspecteur général des Etablissements Classés.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Vous nous faites le très grand honneur de bien vouloir juger ce travail de Pathopharmacodynamie, modeste contribution à l'édifice dont vous êtes le Maître d'Œuvre, mais témoignage du rayonnement de votre Ecole.

Nous vous sommes très reconnaissant d'accepter de siéger dans ce jury. Soyez assuré de nos sentiments très respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CANELLAS

Professeur de Pharmacodynamie et d'Hydrologie à la Faculté de Pharmacie de Bordeaux.

Licencié ès-Sciences.

Officier des Palmes Académiques.

Vous nous avez fait bénéficier de votre enseignement de qualité et vous avez su confirmer notre goût pour la recherche dans votre discipline.

Nous tenons à vous exprimer nos plus sincères remerciements et notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. MAILLET

Directeur du Département de Biologie Humaine
à la Faculté de Médecine de Tours.

Docteur ès-Sciences.

Biologiste des Hôpitaux. Chef de Service.

A maintes reprises vous nous avez encouragé, consacrant toujours avec amabilité une grande partie de votre temps pour nous faire bénéficier de vos connaissances.

Nous vous sommes très reconnaissant d'avoir bien voulu siéger parmi nos juges.

A MONSIEUR Ph. MAUPAS

Maître de Conférences Agrégé de Bactériologie
à la Faculté de Pharmacie de Tours.

Docteur Vétérinaire

Docteur ès-Sciences

Vous avez participé très amicalement à notre travail de recherche, nous avons apprécié votre enthousiasme et votre dynamisme.

Soyez-en remercié.

NOUS TENONS A REMERCIER TOUT PARTICULIÈREMENT :

- Monsieur C. GOSSE, *Directeur du Service des Souches à l'Institut Gustave-Roussy de Villejuif,* qui nous a procuré très aimablement les souches d'animaux cancéreux,

- Monsieur le Professeur A. GOUAZE, *Doyen de la Faculté de Médecine de Tours,* qui nous a ouvert les portes de son laboratoire d'Iconographie où Monsieur M. GRANDIN et Mademoiselle M. SERREAU ont réalisé les reproductions de tableaux qui illustrent ce travail,

- Monsieur le Professeur M. MAILLET, *Directeur du Département de Biologie Humaine à la Faculté de Médecine de Tours,* Monsieur et Madame DAVID qui ont effectué les examens anatomopathologiques,

- Monsieur le Professeur G. CROUZAT-REYNES qui nous a accueilli au laboratoire de Physique Pharmaceutique où nous avons pu procéder aux dosages spectrophotométriques,

- Monsieur J. BRETAUDEAU, *Maître - Assistant de Pharmacodynamie à la Faculté de Pharmacie de Tours,* qui a su toujours nous conseiller utilement,

- Madame A. BECQUART, Mesdemoiselles G. ERNOUF, M. DROUET, M.-C. RAMBAUD, Monsieur J. SCHNEIDER qui savent maintenir dans le laboratoire de Pharmacodynamie un climat de travail et d'entraide efficace et stimulant,

- Madame C. GUILLEMAIN qui a assuré avec compétence et une grande gentillesse la présentation de ce travail.

A MESSIEURS E. DIAZ, F. DICOSTANZO et G. MAILLARD
des *Laboratoires MARTINET, SOPHARTEX* et *JOULLIÉ,*
pour l'aide précieuse qu'ils nous ont apportée
dans la réalisation de ce travail.

Introduction

A l'instigation du Professeur QUEVAUVILLER, Madame FOUSSARD-BLANPIN entreprenait, en 1963, dans le domaine du cancer, des recherches systématiques de pathopharmacodynamie.

Au cours de ses recherches, elle fut amenée à constater que les animaux cancéreux répondaient avec une intensité anormalement élevée aux doses classiques de barbituriques et autres substances hypnotiques possédant des voies cataboliques différentes. Cette observation amenait l'auteur à douter du défaut de catabolisme hépatique comme seul responsable de l'exaltation, par l'état cancéreux, de l'activité des hypnotiques et une hypothèse fut formulée de la possibilité d'une variation de la sensibilité des récepteurs, autrement dit, d'une modification, par l'état pathologique, du niveau d'excitabilité cérébrale des animaux malades. Un an plus tard, des travaux italiens infirmaient cette hypothèse, rapportant, au contraire, les différences d'activité observées entre animaux sains et cancéreux, à une diminution, chez ces derniers, de l'activité des enzymes microsomales responsables de l'inactivation des substances médicamenteuses.

Désirant préciser si l'incidence de l'état cancéreux expérimental sur l'activité des hypnotiques résultait exclusivement d'une défaillance métabolique ou relevait, partiellement du moins, d'une modification du niveau de l'excitabilité cérébrale, Madame FOUSSARD-BLANPIN nous demanda d'examiner l'influence de divers types de

cancers expérimentaux sur l'activité de substances psychotropes douées de propriétés dépressives ou stimulantes pour le système nerveux central.

Ainsi avons-nous dû faire appel, compte tenu de l'étroite spécificité qui préside généralement à la réussite des greffes de tissus cancéreux, à des animaux appartenant à différentes espèces et/ou races. Sachant que l'espèce et la race jouent un rôle non négligeable dans la modulation des effets pharmacodynamiques nous nous sommes également préoccupé de l'incidence de ces facteurs sur l'activité des psychotropes.

PREMIÈRE PARTIE

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES FACTEURS MODIFIANT LES RÉPONSES AUX MÉDICAMENTS

CHAPITRE PREMIER

Principales causes de variabilité des réponses animales aux substances médicamenteuses

Les facteurs susceptibles de modifier les effets pharmacodynamiques des substances médicamenteuses sont extrêmement variés. Certains sont connus depuis très longtemps, en particulier les modalités d'administration, l'incidence du poids corporel, de l'âge... d'autres sont d'acquisition plus récente tels les rythmes biologiques, les facteurs écologiques.

Schématiquement nous classerons ces facteurs de variations des effets médicamenteux en trois groupes selon qu'ils concernent l'animal expérimenté, son environnement ou la substance médicamenteuse administrée, renvoyant le lecteur intéressé aux articles documentés de CHEYMOL (1963-1967) et BOYD (1968) ainsi qu'aux ouvrages généraux cités en bibliographie.

— les facteurs liés à l'animal sont d'ordre génétique, physiologique ou pathologique. En premier lieu interviennent l'espèce animale et la race ; mais, celles-ci étant fixées, la réponse pharmacodynamique peut être modulée par l'âge, le poids, le sexe de l'animal expérimenté ainsi que par son état physiologique (gravidité, nutrition, plus ou moins grande excitabilité neuro-musculaire) ou pathologique et le moment de l'administration (jour et heure) ;

— les facteurs écologiques peuvent être le fait de l'homme, expérimentateur ou animalier ou des conditions climatériques et d'environnement dans lesquelles se déroulent les essais (température, bruit, odeurs...) ;

— parmi les facteurs pharmacologiques il faut citer, outre les propriétés physico-chimiques de la substance médicamenteuse, les modalités de son administration ainsi que les interactions possibles d'autres substances. Mis à part les phénomènes classiques d'antagonisme et de synergie de telles interactions peuvent résulter d'un blocage ou d'une stimulation des enzymes qui catabolisent les médicaments. Cette dernière intervention permet d'ailleurs d'établir un lien avec les facteurs écologiques, des phénomènes d'induction enzymatique ayant pu être provoqués par certaines litières ou par les insecticides employés dans les animaleries.

Si les facteurs susceptibles d'entraîner des modifications dans les réponses pharmacodynamiques sont multiples, les mécanismes de leur intervention semblent au contraire peu diversifiés. On les range classiquement en deux groupes selon qu'il s'agit :

— d'une modification du sort du médicament dans l'organisme (absorption, distribution, excrétion et/ou catabolisme),

— ou de variations dans la réactivité de l'organe cible.

Selon BRODIE (1962-1964-1967), BRODIE et coll. (1965), BURNS (1962-1968-1970), FOUTS (1963) et FOX (1967), le premier groupe de phénomènes serait de très loin le plus important. L'identité relevée chez les diverses espèces de mammifères des processus d'absorption, de localisation dans les tissus, passage dans le cerveau entre autres et d'excrétion ne permettrait pas d'expliquer les différences d'action observées. De fait, des substances exogènes peu liposolubles tels que les ganglioplégiques, la d.tubocurarine, les antibiotiques, les diurétiques dérivés du benzothiadiazol, tolazoline... exercent des effets sensiblement identiques chez l'animal et chez l'homme. Cette constance des effets pharmacodynamiques chez diverses espèces animales conduit BRODIE (1964) à considérer que les récepteurs de l'organe cible présentent une sensibilité identique, hypothèse que confirmerait l'examen du tableau suivant qui rapporte les doses de d.tubocurarine entraînant le bloc neuro-musculaire chez diverses espèces animales :

DOSES DE D-TUBOCURARINE ENTRAINANT LE BLOC NEUROMUSCULAIRE :	(mcg/kg)
HOMME	140
CHAT	170
CHIEN	120
LAPIN	120

Des divers travaux de BRODIE il semble résulter que le facteur susceptible de rendre le mieux compte des variations d'action médicamenteuse serait d'ordre physico-chimique, la liposolubilité des médicaments impliquant leur métabolisme qui s'avère variable en fonction des causes exogènes ou endogènes mentionnées plus haut.

La connaissance de la concentration de la substance active au niveau du site effecteur devrait permettre d'élucider la cause profonde des variations observées dans les réponses aux médicaments : des différences d'activité qui ne seraient pas liées à une modification de la concentration au niveau du récepteur mettant vraisemblablement en cause la réactivité de ce dernier (BRODIE, 1967).

Avant d'exposer notre travail expérimental nous étudierons sommairement les différents facteurs susceptibles de modifier les réponses aux médicaments en insistant plus particulièrement sur les différences entre espèces animales, races et états pathologiques, variables que nous avons choisi d'étudier, les autres facteurs de variations restant constants dans la mesure du possible du fait d'une standardisation rigoureuse de nos conditions expérimentales.

CHAPITRE II

Facteurs de variabilité liés à l'animal

ESPECE

Comme le souligne HAZARD (1951) il est banal de constater qu'un médicament exerce des actions pharmacodynamiques ou toxiques variables qualitativement ou quantitativement chez les diverses espèces animales.

Différences qualitatives

Exemple classiquement cité en pharmacodynamie, la morphine est un dépresseur central chez l'homme, le chien, le lapin, tandis qu'elle est stimulante chez le chat, le cheval, la vache et la chèvre. A l'encontre des autres espèces, le cheval réagit à la procaïne par une stimulation corticale souvent mise à profit pour le dopage illicite des animaux de course. Il est bien connu que lapins et chèvres peuvent consommer des feuilles de belladone ou recevoir de fortes doses d'atropine sans être intoxiqués : à la différence des autres espèces animales ils possèdent dans leur plasma une atropine-estérase qui hydrolyse et ainsi inactive l'alcaloïde.

La symptomatologie de l'intoxication histaminique varie sensiblement avec les espèces : le cobaye meurt par asphyxie consécutive à une bronchoconstriction maxima. Le chien et le chat présentent un collapsus circulatoire important, le lapin succombe à une défaillance du cœur droit alors que rats et souris sont très peu sensibles à l'histamine.

Ces derniers exemples posent le problème de l'insensibilité de diverses espèces à certains réactifs pharmaco-

logiques (SABOURDY, 1963), ce qui peut entraîner des conséquences gravissimes. Ainsi dans le domaine de la tératologie certaines espèces se montrent insensibles à des substances pourtant douées d'un pouvoir tératogène sur d'autres espèces. Alors que le thalidomide induit des malformations fœtales chez la souris et le lapin, le rat est insensible. De même rats et souris sont insensibles à l'action tératogène de l'azathioprine alors que le lapin l'est très nettement. (DELAHUNT et coll., 1966), (KHAN et AZAM, 1969), (TUCHMANN-DUPLESSIS, 1970), (KOLL, 1963).

Ces phénomènes d'insensibilité ne sont que la manifestation d'une tolérance congénitale laquelle peut affecter une espèce entière ou une race de cette espèce voire même certains individus seulement. On peut décrire inversement des phénomènes d'hypersensibilité regroupés sous le terme d'IDIOSYNCRASIE. De tels faits indéniables certes, mais longtemps entourés d'obscurité sont éclairés aujourd'hui par les progrès de la génétique et de la biochimie et s'expliquent par des différences dans la constitution des systèmes enzymatiques responsables de l'inactivation des substances médicamenteuses, (EVANS, 1969), (LAMY, 1970).

Différences quantitatives

Ce sont les plus nombreuses tant en ce qui concerne les différentes espèces animales que les races ou les individus eux-mêmes chez lesquels on peut observer des variations importantes de toxicité, d'activité ou de durée d'action, autant d'aspects de l'action pharmacodynamique qui sont d'ailleurs le plus souvent étroitement liés.

Toxicités aiguës

Au point de vue de la variabilité de toxicité aiguë il suffit de relever les doses minimums mortelles ou les doses léthales 50 obtenues chez diverses espèces animales avec un même produit. Le plus souvent les résultats sont très différents et ce de façon statistiquement significative. Pour nous en convaincre il suffit de consulter les volumes du HANDBOOK OF TOXICOLOGY ou DRUG DOSAGE IN LABORATORY ANIMALS. Citons en exemple — qu'il serait vain et fastidieux de multiplier — les résultats rapportés par QUEVAUVILLER (1955) dans une étude sur la théophylline.

ESPECE	Doses minima mortelles THEOPHYLLINE mg/kg Per os
CHIEN	760
CHAT	100
LAPIN	200
COBAYE	300
RAT	200

Citons encore les chiffres obtenus au laboratoire avec l'histamine témoignant, tant les différences sont grandes, de la notion d'insensibilité évoquée précédemment.

ESPECE	HISTAMINE DL 50 mg/kg	
RAT	600	IP
SOURIS	600	IV
LAPIN	0,1	IV
COBAYE	0,18	IV

Rappelons enfin qu'une des raisons du retard de l'emploi de la pénicilline tient au fait que FLEMMING, bactériologiste habitué à manipuler le cobaye, fit ses premiers essais de toxicité chez cet animal. Celui-ci étant très sensible à la pénicilline, FLEMMING considéra l'antibiotique comme trop toxique. Aussi fallut-il attendre la deuxième guerre mondiale (HAMRE et coll., 1943) et la grande prospection pharmacologique américaine (SCHNEIERSON et PERLMAN, 1956) pour faire sortir la pénicilline sur le marché thérapeutique.

Différences dans l'activité et la durée d'action

La curarisation par la succinyldicholine requiert 50 mg pour le bœuf et 500 mg pour un cheval de poids équi-

valent. Il faut 1 g de penthiobarbital pour faire dormir un homme de 60 kg et 2 g pour un lion de 250 kg. Le LSD 25 provoque des hallucinations chez l'homme à des doses de l'ordre du microgramme alors que 1,5 mg n'exerce aucune action chez le singe primate.

CHEYMOL, (1967) rapporte qu'un curarisant actif chez le lapin au mcg/kg s'est révélé très quelconque chez l'homme et qu'un curarimimétique d'action brève chez le lapin a agi longuement chez l'homme.

Les différences de durée d'action en fonction de l'espèce animale sont bien illustrées par l'anecdote suivante empruntée à BRODIE (1964) : l'étude chez le chien d'un thiobarbiturique avait montré qu'une profonde anesthésie pouvait être maintenue par infusion veineuse lente du produit, l'animal se réveillant dès l'arrêt de la perfusion. Le barbiturique fut alors administré à un volontaire collaborateur du chercheur jusqu'à anesthésie totale : deux jours plus tard le sujet dormait toujours !

C'est dans le groupe des hypnotiques et notamment des barbituriques que ces différences dans la durée d'action sont les mieux connues, sans doute en raison de la simplicité avec laquelle l'expérimentateur peut déterminer cette durée d'action : la simple mesure du temps de sommeil (RICHARDS et coll., 1956).

Cet aperçu descriptif des différences d'action médicamenteuse entre espèces étant posé il nous semble nécessaire de tenter d'en comprendre le mécanisme qui, du point de vue théorique, peut intervenir à tous les stades du sort de la substance exogène dans l'organisme.

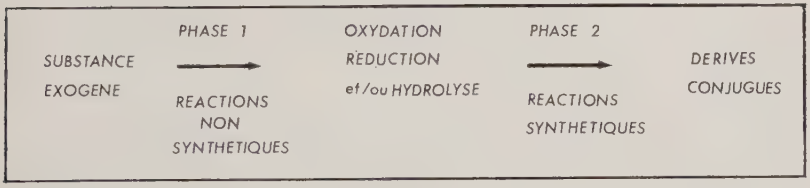
Les chercheurs dont nous avons mentionné les travaux précédemment (BOYD, BRODIE et coll., BURNS, FOUTS, FOX) rapportent généralement les variations de réponses pharmacodynamiques à une différence dans le catabolisme des substances exogènes. Cette interprétation qui s'est substituée à la notion d'une variabilité de sensibilité de l'organe cible (BRODIE et REID, 1967) était déjà pressentie depuis très longtemps puisqu'en 1877 JAFFE rapportait que la poule, à l'encontre des autres espèces animales, excrète l'acide benzoïque sous forme de dibenzoylornithine (acide ornithurique) et non pas sous forme d'acide hippurique. En 1914, THIERFELDER et SHERWIN, à leur tour, montraient que l'homme métabolise l'acide phénylacétique en phénacétylglutamine et non en acide phénacéturique comme les autres mammifères.

Le premier travail important sur ce sujet est celui de WILLIAMS qui souligne en 1938 les différences spécifiques dans le métabolisme des médicaments et précise l'incidence de facteurs tels l'état nutritionnel, la voie d'administration, la fatigue, la température, l'état pathologique.

Ces travaux préliminaires ont été le point de départ de nombreuses recherches sur le métabolisme des substances exogènes. Nous ne citerons ici que quelques exemples qui nous semblent particulièrement démonstratifs renvoyant le lecteur aux revues bibliographiques faisant le point de la question : ADVENIER et THEBAULT (1971), DUNCAN (1963-1967), FOX (1967), KOPPANYI et AVERY (1966), WILLIAMS (1964-1967) et aux nombreux congrès et symposiums rapportés dans la bibliographie.

Comme nous l'avions signalé dans la partie descriptive de cet exposé les différences d'activité entre espèces animales peuvent être qualitatives et/ou quantitatives ; il en est de même pour le métabolisme des substances exogènes bien que l'aspect quantitatif ou plus exactement cinétique soit ici encore le plus fréquent. Le métabolisme des substances exogènes peut donc varier tant en ce qui concerne la nature des métabolites que la vitesse de leur apparition et être influencé par de nombreux facteurs qui semblent être ceux-là même que nous avons mentionnés dans le premier chapitre.

Si toute réaction chimique peut être classée en oxydation, réduction, hydrolyse et synthèse, il en est de même des réactions métabolisant les médicaments (WILLIAMS, 1964-1967). On peut ainsi distinguer deux phases dites I et II qui se succèdent (l'une ou l'autre pouvant parfois faire défaut) pour cataboliser les drogues.



Les réactions des phases I et II sont catalysées par des enzymes dont l'étude permet de comprendre les variations qualitatives et quantitatives entre espèces dans les réponses pharmacodynamiques. Avec WILLIAMS on peut distinguer des enzymes « paramétaboliques » et « xenométaboliques ». Les premières catalysent les réactions norma-

les du métabolisme de l'être vivant ne s'attaquant qu'accessoirement à des substrats exogènes. Les secondes ou « enzymes des médicaments » n'ont pour substrat que des substances étrangères à l'organisme, affirmation qui peut toutefois être nuancée d'après les travaux de CONNEY et coll., (1965).

Le métabolisme normal des êtres vivants étant assez semblable d'une espèce animale à l'autre, du moins dans le règne des mammifères, c'est donc essentiellement au niveau des enzymes « xenométaboliques » que se situeraient les différences. FABRE (1957) ne signale-t-il pas que le porc est incapable de faire subir la conjugaison mercapturique aux hydrocarbures aromatiques, que la poule effectue le couplage des acides aromatiques non avec le gycocolle mais avec l'ornithine et que le lapin ne peut méthyler la pyridine mais hydrolyse très facilement l'atropine et l'hyoscyamine...

Quelques exemples plus précis vont nous permettre d'expliquer schématiquement les différences de métabolisme d'une même substance suivant l'espèce animale à laquelle on s'adresse.

l'ICI 33828 $CH_2 = CH - CH - (CH_3) - NHCS - NH - NHCS - NHCH_3$, inhibiteur de l'activité gonadotrophique hypophysaire, agit chez différentes espèces animales à des doses extrêmement variables (DUNCAN, 1963). Malgré ces variations, allant de 1 à 200, l'action inhibitrice du produit requiert une concentration plasmatique constante (3 mcg/ml) chez les diverses espèces expérimentées.

ESPECE	DOSE MINIMUM POUR ATTEINDRE UN TAUX DE 3 mcg/ml/sang	TEMPS APRES ADMINISTRATION POUR ATTEINDRE 3 mcg/ml HEURES
RAT	20	1 - 2
LAPIN	200	2 - 4
SINGE	15	7 - 8
CHIEN	10	4 - 6
HOMME	1	6 - 7

Le BW 6143 ou N — isopropylméthoxamine, adrénolytique de synthèse, s'oppose à l'augmentation plasmatique des acides gras non estérifiés induite par une injection d'épinéphrine chez le chien et chez l'homme mais demeure inactif malgré la mise en œuvre de doses considérables

chez le rat ou la souris (BURNS, 1963) qui métabolise le produit beaucoup plus rapidement.

ESPECE	DOSE ORALE mg/kg	TAUX PLASMATIQUE 3 HEURES APRES ADMINISTRATION mg/l	EFFET
HOMME	5 à 10	2,8 à 6,4	+
CHIEN	15	3,0 à 6,2	+
RAT	400	0,4	NUL
SOURIS	160	0,3	NUL

L'essai pharmacologique d'une telle substance chez le rat ou la souris aurait entraîné son abandon en raison de son inactivité chez ces animaux.

QUINN et coll. (1958) explorant systématiquement les différences du métabolisme de l'hexobarbital, de l'antipyrine et de l'aniline chez diverses espèces animales constatent que la souris métabolise l'hexobarbital et l'antipyrine respectivement 20 et 60 fois plus vite que l'homme. Ils démontrent une corrélation entre la durée du sommeil et la demi-vie biologique de l'hexobarbital.

ESPECE	DUREE DE DEMI-VIE MINUTES		
	HEXOBARBITAL	ANTIPYRINE	ANILINE
SOURIS	19 ± 7	11 ± 0,25	35 ± 4
RAT	140 ± 54	141 ± 44	71 ± 1
COBAYE		110 ± 27	45 ± 8
LAPIN	60 ± 11	63 ± 10	35 ± 22
CHIEN	260 ± 20	107 ± 20	176 ± 66
HOMME	360	600	

Les variations selon les espèces peuvent être étudiées en comparant les vitesses du catabolisme des médicaments, celles-ci étant exprimées par la durée de demi-vie, le taux plasmatique (ou mieux le taux atteint au niveau de l'organe cible) (BRODIE, 1962-1964-1967) (BRODIE et coll., 1958-1965-1967) et l'activité enzymatique in vitro (GRAM et FOUTS, 1966-1967), (GRAM et coll., 1967). L'exemple suivant emprunté à QUINN et coll. (1958) illustre parfaitement cette tendance.

ESPECE	DOSE mg/kg	DUREE DU SOMMEIL minutes	DEMI-VIE minutes	TAUX PLASMATIQUE AU REVEIL mcg/ml	ACTIVITE ENZYMATIQUE mcg/g/heure
SOURIS	100	12 ± 8	19 ± 7	89 ± 31 *	598 ± 184
LAPIN	100	49 ± 12	60 ± 11	57 ± 12	196 ± 28
RAT	100	90 ± 15	140 ± 54	64 ± 8	134 ± 51
CHIEN	50	315 ± 105	260 ± 20	19 ± 11	36 ± 30
HOMME			360	20	

* Taux cérébral (environ 50 p. 100 supérieur au taux plasmatique).

Activité cinétique et métabolique de l'hexobarbital chez diverses espèces

La comparaison des taux plasmatiques au réveil suggère que le métabolisme n'est pas le seul facteur différentiel : la constance des taux relevés chez le rat, le lapin et la souris s'oppose au taux particulièrement bas relevé chez l'homme et le chien, traduisant la plus grande sensibilité du système nerveux central de ces derniers (QUINN et coll., 1958).

L'hydroxylation de la coumarine ou la transformation de l'aniline en p. aminophénol fournit un autre exemple de variation de métabolisme, la coumarine n'étant pas hydroxylée en 7, chez le rat, en raison de la présence au niveau du foie de cet animal d'un inhibiteur naturel de l'hydroxylase (CREAVEN et coll., 1965).

ESPECE	COUMARINE HYDROXYLASE mcM/g foie/h	TRANSFORMATION D'ANILINE en PARA-AMINOPHENOL % d'une dose ingérée
LAPIN	1	50
COBAYE	0,5	46
RAT	0	48
SOURIS	0	12
CHAT	0,3	14

Comparaison de l'hydroxylation des cycles aromatiques dans différentes espèces

Si le catabolisme des substances exogènes conduit le plus souvent à leur inactivation biologique, on connaît maints exemples de métabolites actifs ou toxiques (AXELROD, 1963). Ainsi l'imipramine est déméthylée en desméthylimipramine (DMI), puis transformée en desdiméthyli-

mipramine avant d'être hydroxylée en 2 et en 10. Les deux premières réactions sont rapides chez la souris et le lapin, lentes au contraire chez l'homme ; chez le rat, seule la première est rapide.

Seule parmi les métabolites, la DMI possédant une activité, l'imipramine n'exerce qu'une brève action pharmacodynamique chez la souris et le lapin à l'inverse de ce qui se passe chez l'homme et le rat (DINGELL et coll., 1964).

Les différences observées chez les diverses espèces animales dans le métabolisme des substances exogènes peuvent ainsi suivant les cas être rapportées à

— une disparité dans le taux des enzymes impliquées dans le catabolisme,
— la présence d'un inhibiteur naturel des enzymes catabolisantes,
— la mise en jeu de voies cataboliques inhabituelles.

Si de telles différences métaboliques expliquent, dans une très large mesure, les variations, en fonction de l'espèce animale, de l'activité pharmacodynamique d'une même substance, elles ne semblent pas pouvoir en constituer la cause unique : les travaux de QUINN et coll., (1958) suggèrent d'ailleurs que l'organe cible peut être impliqué dans la genèse des variations interspécifiques.

Il semble en outre que l'on puisse incriminer des variations dans la capacité des protéines plasmatiques des différentes espèces animales de fixer temporairement le médicament lors de son séjour dans le sang (GOLSTEIN, 1949), (MEYER et GUTTMAN, 1968), (GLASSON, 1970).

Enfin, bien que le plus souvent les processus d'absorption, de localisation, d'élimination des drogues soient identiques dans leurs modalités d'une espèce animale à l'autre en raison du fait qu'ils sont étroitement liés aux propriétés physico-chimiques des substances, les travaux de DRING et coll., (1966) sur les diverses formes d'élimination de l'amphétamine montrent que les caractéristiques physiologiques d'une espèce animale peuvent moduler les conditions de l'élimination médicamenteuse.

RACE

L'incidence de la race sur l'activité pharmacodynamique des médicaments est de conception récente. Si l'homme a donné lieu aux observations les plus nombreuses

et autorisé les interprétations les plus sûres, l'animal a suscité un certain nombre de travaux qui, pour être dispersés dans la littérature, n'en révèlent pas moins qu'à l'instar de l'espèce, la race peut influencer l'activité et la toxicité des substances exogènes tant du point de vue qualitatif que quantitatif.

Influence de la race chez l'homme

Parmi les exemples historiques rapportés par CHEYMOL (1967) nous nous contenterons de citer :

— l'action mydriatique des sympathomimétiques, pratiquement absente dans la race noire et dont l'intensité varie, dans la race blanche avec la couleur de l'iris ;

— l'amertume ressentie seulement par 70 p. 100 des individus recevant du phénylthiocarbamide ;

— l'acatalasie, absence de catalase sanguine, découverte en 1946 au Japon chez certains individus ;

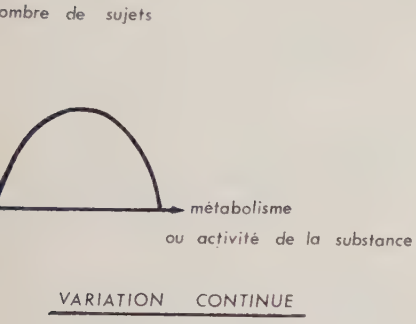
— les anémies hémolytiques d'origine médicamenteuse (pamaquine, primaquine, acétanilide, phénacétine, probénécide, PAS...) affectant, comme le favisme, les individus (méditerranéens, noirs) génétiquement carencés en glucose 6 phosphate déshydrogénase, enzyme qui réduit le glutathion dont la forme réduite est indispensable au maintien de l'intégrité structurale des hématies (CHEYMOL, 1967), (LAMY, 1970) ;

— les variations considérables du métabolisme de la bishydroxycoumarine (dicoumarol) (BURNS, 1968) dont la demi-vie biologique peut être égale à sept heures chez les uns et cent heures chez les autres.

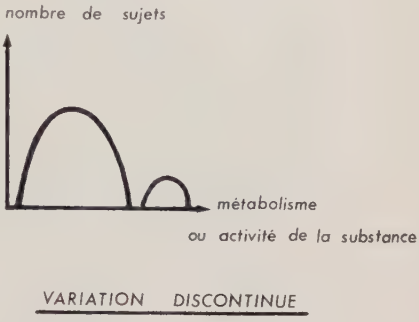
La différence de sensibilité et l'apparition de phénomènes toxiques chez certains malades peuvent être expliquées par de simples variations du métabolisme : tel est le cas pour l'isoniazide et la succinyldicholine.

L'isoniazide est métabolisé chez l'homme selon trois voies, acétylation, hydrolyse et formation d'hydrazones. Certains malades n'éliminent que de faibles quantités de substance acétylée et par là même inactivent lentement l'isoniazide. Ces individus sont appelés « acétyleurs lents » par opposition aux « acétyleurs rapides » ; ils exigent une réduction de la posologie car à dose égale ils risquent de développer des accidents toxiques avec une fréquence huit fois plus grande, (EVANS et coll., 1960). La notion d'idiosyncrasie qui peut s'appliquer aux exemples précédents

est interprétée en termes génétiques par l'existence dans une population d'un phénotype rare (EVANS, 1962) conduisant à une variation discontinue dans le catabolisme d'une même substance pharmacologique. A la classique distribution continue illustrée par la courbe de Gauss se substitue ainsi, si le nombre d'observations est suffisamment grand une double courbe représentée dans le graphique suivant emprunté à EVANS, (1969).



VARIATION CONTINUE



VARIATION DISCONTINUE

La curarisation par la succinyldicholine, brève chez la plupart des sujets peut se révéler excessive chez certains malades et entraîner alors une apnée prolongée. De tels accidents s'expliquent par un catabolisme retardé en raison d'une carence en pseudocholinestérase dont l'origine génétique est prouvée. L'enzyme étant synthétisée par le foie ce déficit enzymatique peut parfois résulter également d'une insuffisance hépatique (KALOW et GENEST, 1957).

Influence de la race chez l'animal de laboratoire

Dès 1852, à la suite des observations d'un médecin viennois SCHROFF, on savait que certains lapins pouvaient consommer sans dommage des feuilles de belladone. Cette observation suscita de nombreux travaux qui aboutirent en 1938 à la mise en évidence dans le sérum et le foie des individus résistants d'une estérase capable d'hydrolyser l'atropine en deux fragments inactifs, le tropanol et l'acide tropique (BERNHEIM et BERNHEIM, 1938). La présence de cette enzyme a pu être rattachée, depuis, à celle d'un gène spécial (gène As) appartenant au même groupe de linkage que le gène E responsable de la pigmentation noire de certains lapins (CHEYMOL, 1963).

Rapportant les travaux de CHASE, (1948), CHEYMOL et coll. (1964) signalent la résistance particulière de la souris KL à l'insuline : alors qu'une dose de 50 unités est convulsivante chez la plupart des rats et souris, la race KL supporte, sans manifestations toxiques des doses de 500 unités. Cette résistance peut être attribuée à la présence dans le foie des souris KL d'un taux élevé d'insulinase.

Chez huit races de rats, QUINN et coll. (1958) décrivent des variations considérables dans les durées de demi-vie de l'antipyrine qui varient de 114 minutes (race M 520) à 282 minutes (race Buffalo).

Les effets toxiques de l'histamine étudiés par BROWN en 1962 chez diverses races de souris s'avèrent également très variables (dans la proportion de 1 à 50), la souris C 57 BR étant la plus réceptive.

Dans le domaine des médicaments du système nerveux central de nombreux travaux font état d'une activité différente des hypnotiques selon la race des animaux ; citons par exemple SIEGERT et coll. (1964) qui, étudiant l'hexobarbital chez le rat, notent une importante différence d'activité entre les diverses races. Des résultats identiques sont obtenus par VESELL (1968) avec le même barbiturique chez la souris. Les résultats obtenus ont permis de rapporter les différences observées aux fluctuations du métabolisme de l'hexobarbital dans les diverses races.

La toxicité aiguë d'un excitant, la strychnine et d'un dépresseur, la procaïne déterminée par CHEYMOL et coll. (1964) sur onze races pures de souris a permis à ces Auteurs de mettre en évidence de très grandes différences dans les valeurs des DL 50.

La plupart des hypnotiques, des neuroleptiques, des anesthésiques volatils ont été étudiés dans ce sens : nombreux sont les produits dont l'action est susceptible de différer d'une race animale à l'autre.

Dans le domaine de la tératologie ROUX et coll. (1972) montrent que le AY 9944 inhibiteur de la synthèse du cholestérol se révèle tératogène et embryotoxique chez le rat Wistar mais non chez le rat Sprague-Dawley. Les auteurs attribuent cette différence de réponse toxicologique à la disparité des équipements enzymatiques des deux races.

La connaissance des influences raciales sur les réponses pharmacodynamiques à une même substance a ouvert la voie à une nouvelle discipline la PHARMACOGENETI-

QUE (JORGENSEN, 1967) qui traite également des effets mutagènes et tératogènes de certaines drogues. Les revues ou ouvrages d'EVANS (1962), FOX (1967), KALOW (1962-1963-1968) font le point de la question.

Chaque enzyme ayant un support génétique, on comprend que toute variation de ce dernier doit induire des caractéristiques métaboliques différentes. Néanmoins l'influence métabolique ne paraît pas suffisante pour expliquer toutes les différences observées dans l'activité ou la toxicité d'une même drogue chez diverses races : chez la souris, DOLFINI et coll. (1969) relèvent des taux cérébraux identiques d'amphétamine et des activités très différentes d'une race à l'autre ; chez l'homme, KALOW et GUNN, (1957) observent certains accidents de curarisation excessive bien que les cholinestérases plasmatiques soient normales.

FACTEURS PHYSIOLOGIQUES

Les facteurs physiologiques susceptibles d'être à l'origine de variations dans les réponses pharmacodynamiques à une même drogue sont — hormis l'espèce et la race — l'âge et le poids corporel, le sexe, la grossesse, l'état nutritionnel, les rythmes biologiques. Ces derniers sont d'ailleurs intimement liés aux facteurs écologiques entourant l'animal expérimenté.

Age et poids corporel

On sait depuis longtemps que certains médicaments sont plus toxiques pour l'enfant que pour l'adulte : morphine et préparations galéniques à base d'opium, analgésiques centraux de synthèse, promazine, chloramphénicol...

La connaissance des réactions d'hypersensibilité est à la base de l'établissement des posologies infantiles, leur élaboration ayant d'ailleurs précédé notablement la connaissance précise du mécanisme d'une telle hypersensibilité. Parmi les différentes formules proposées pour déterminer la dose approximative pour l'enfant par rapport à la dose active chez l'adulte (SHIRKEY, 1965) on constate que la posologie rectifiée tient compte tantôt du poids tantôt de l'âge.

C'est l'étude animale qui a permis de préciser le mécanisme des variations de réponses pharmacodynamiques en fonction de l'âge.

culière : si en effet le poids cérébral du rat croît parallèlement à celui du corps jusqu'à la seizième semaine, il se stabilise au-delà alors que l'animal continue à grossir. La méconnaissance de ce fait et une posologie uniquement établie en fonction du poids conduisent à créer un taux cérébral supérieur chez l'animal âgé de plus de seize semaines. Ainsi la chlorpromazine et l'amphétamine paraissent-ils plus actifs à cet âge bien que l'évolution enzymatique soit terminée depuis longtemps (SOFIA, 1969).

Sexe

Dès 1939 HOLCK et KANAN observèrent des variations, selon le sexe des animaux, dans les effets des barbituriques. En 1956 HEWITT montrait que des doses subanesthésiques de chloroforme, non toxiques pour la souris femelle, étaient susceptibles de provoquer des lésions nécrotiques rénales chez le mâle. De plus, la castration abolissait cette hypersensibilité du mâle qui réapparaissait par injection d'androgènes (HEWITT, 1957), ce qui démontrait l'intervention des hormones sexuelles dans la modulation des effets toxiques du chloroforme.

Expérimentant sur l'espèce murine, QUINN et coll. (1954-1958) constatent de leur côté que l'hexobarbital provoque un sommeil quatre fois plus durable chez la femelle, les taux sanguins du barbiturique s'avérant égaux au moment du réveil chez les animaux des deux sexes. L'injection d'œstradiol augmente sensiblement la durée du sommeil des mâles tandis que le traitement des femelles par la testostérone exerce l'effet inverse. Les dosages pratiqués par BUCHEL et LIBLAU, (1962) permettent d'exclure une différence dans la réactivité des récepteurs cérébraux des animaux de l'un ou l'autre sexe, les taux cérébraux d'hexobarbital étant identiques au moment du réveil, et d'impliquer au contraire une différence d'ordre métabolique, la rate catabolisant l'hexobarbital plus lentement que le rat. Des résultats identiques sont obtenus par GANESAN (1969) avec le pentobarbital.

D'une manière générale les différences d'activité pharmacodynamique en fonction du sexe sont attribuées à une variation du métabolisme et non pas à celle des récepteurs. Chez la rate, l'activité et la toxicité de certains médicaments sont supérieures à celles observées chez les rats (barbituriques, aminopyrine, morphine, zoxa-

zolamine, aniline...). Les microsomes hépatiques du rat présentent une hyperactivité enzymatique qui semble liée à la présence des androgènes puisqu'elle n'apparaît qu'à la puberté, est abolie par la castration et peut être induite chez la femelle par administration d'hormones mâles (KATO et GILLETTE, 1965 a et b).

Si l'on généralise l'observation de KATO et TAKAHASHI (1968) sur l'activité de la déméthylase de l'aminopyrine, on peut être tenté de décrire pour les microsomes hépatiques une activité enzymatique basale à laquelle s'ajouterait chez l'animal mâle une activité supplémentaire due aux androgènes qui réaliseraient ainsi une véritable induction enzymatique physiologique.

Ces différences liées au sexe n'ont pas été observées aussi nettement dans d'autres espèces animales ou chez l'homme. Les résultats obtenus chez la souris, beaucoup moins homogènes ne se prêtent, en effet, à aucune interprétation d'ordre général.

Chez cette espèce, BUCHEL et LIBLAU (1963) ne signalent aucune différence entre mâles et femelles dans l'activité de l'hexobarbital. RUMKE et coll. (1963) confirment ces résultats en précisant que la durée du sommeil provoquée par ce barbiturique ne semble affectée ni par la vitesse ou le volume des injections ni par le poids corporel ou l'âge des animaux. A l'inverse, VESELL (1965) observe que chez certaines souches de souris les mâles se montrent plus sensibles que les femelles à l'hexobarbital ou au phénobarbital.

Ce problème fort complexe de l'influence du sexe sur l'activité des médicaments a fait l'objet d'une revue très documentée de P. BINET (1972).

Grossesse

La gravidité peut modifier le métabolisme des médicaments : certaines réactions cataboliques sont inhibées pendant la grossesse probablement en raison de la haute teneur des tissus en progestérone et en prégnandiol qui sont capables, in vitro d'inhiber la glycuronyl transférase (CREAVEN et PARK, 1965).

Les premières études expérimentales chez la rate et la lapine gravides montrent que les métabolismes de la

coumarine, du biphényle, de la phénacétine, de l'aminopyrine sont partiellement inhibés. Il semble que ces observations puissent être étendues à l'espèce humaine, CRAWFORD et RUDOFSKY (1966) ayant montré que la déméthylation de la péthidine est diminuée chez la femme enceinte.

Etat nutritionnel

L'état nutritionnel de l'animal peut modifier le métabolisme des médicaments en intervenant selon des processus différents sur la résorption intestinale ou le catabolisme hépatique.

On admet classiquement, en effet, que la présence de nourriture dans le tractus digestif réduit la résorption de nombreux médicaments en raison de leur dilution dans le bol alimentaire ou de phénomènes physico-chimiques tels l'adsorption ou la précipitation, l'état de jeûne facilitant, au contraire, le passage des substances médicamenteuses au travers de la barrière gastro-intestinale. Ces faits d'observation courante ne constituent toutefois pas une règle absolue ; ayant montré qu'un jeûne prolongé chez le rat peut, au contraire, diminuer la résorption de l'acide salicylique, du barbital, de l'halopéridol et de la chlorpromazine, DOLUISIO et coll. (1969) pensent que certaines substances traversant la barrière gastro-intestinale selon un mécanisme de transport actif, celui-ci peut être inhibé plus ou moins totalement par le jeûne qui diminue, en effet, l'activité des systèmes énergétiques et enzymatiques impliqués.

Au niveau des enzymes microsomales hépatiques des variations d'activité peuvent être induites également par l'état nutritionnel. Le jeûne entraîne chez le rat et la souris une diminution de l'activité enzymatique des microsomes de même qu'un régime carencé en calcium ou en protides ; cette diminution est d'ailleurs illustrée par une chute de la teneur des microsomes en cytochrome P 450 (MARSHALL et MAC LEAN, 1969).

Rythmes biologiques

Les différentes fonctions physiologiques de l'organisme vivant présentent des fréquences rythmiques et cy-

cliques telles l'alternance veille-sommeil, la respiration, les battements cardiaques...

En 1927, FORSGREN démontrait l'existence d'un rythme de 24 heures dans le métabolisme du Glycogène et proposait de le désigner sous le terme **Circadien** actuellement adopté pour les rythmes biologiques dont la fréquence est de 20 à 28 heures.

Chez les animaux supérieurs, les rythmes biologiques peuvent en effet être classés en fonction de leur fréquence en :

— rythmes de haute fréquence (fractions de seconde à 30 minutes), électro-encéphalogramme, électro-cardiogramme, respiration, péristaltisme intestinal,

— fréquences moyennes (30 minutes à 6 jours), alternance veille-sommeil, digestion et autres processus métaboliques, composition chimique du sang,

— basses fréquences (période supérieure à 6 jours), menstruation, excrétion urinaire des 17 cétostéroïdes et autres activités endocrinologiques.

Les rythmes les plus fréquents sont les rythmes circadiens ; comme le montrent les expériences souterraines de Michel SIFFRE, ils ne sont pas supprimés par la mise hors circuit du synchronisateur c'est-à-dire de l'alternance jour-nuit. Les changements rythmiques apparaissant comme une propriété fondamentale de la matière vivante, les physiologistes ont commencé à dresser la carte des minima et maxima de certains paramètres (composition des liquides biologiques, valeurs physiques externes) ; tous passent par un minimum entre 4 et 10 heures du matin pour atteindre des maxima répartis sur les 18 heures restantes (SIMONNET, 1964).

Ces travaux de chronophysiologie sont à la base de l'étude des variations d'actions médicamenteuses en fonction des rythmes ou chronopharmacodynamie. Chez la souris, une même dose d'ouabaïne tue 15 p. 100 des animaux vers 8 heures et 75 p. 100 vers 20 heures ; chez l'homme l'injection d'histamine entraîne un érythème ou une papule variables selon l'heure de la journée, l'effet le plus intense correspondant à la sécrétion cortico-surrénalienne minimale. Si l'on examine le cas du salicylate de sodium on constate une élimination maximale lorsque l'injection est faite à 7 heures et une élimination minimale lorsqu'elle est faite à 17 heures (CHEYMOL, 1967), (VALETTE, 1972).

Si les rythmes biologiques sont une propriété fondamentale de la matière vivante, les facteurs « d'ambiance » peuvent les modifier ; ces synchronisateurs sont le plus souvent la lumière et l'obscurité, le bruit et le silence, le chaud ou le froid... c'est-à-dire l'environnement.

FACTEURS PATHOLOGIQUES

L'observation de Claude Bernard (1880) constatant que « les médicaments n'agissent point sur les malades de la même manière que sur les individus en pleine santé » peut être considérée comme une mise en garde contre la plus grande toxicité de certains médicaments pour certains malades, (FOUSSARD-BLANPIN et NARCISSE, 1973).

L'exaltation, par l'état pathologique, de l'activité ou de la toxicité des substances médicamenteuses est parfois aisément prévisible. Tel est le cas lorsque les organes essentiels de la métabolisation et/ou de l'élimination (foie, reins) sont atteints, exposant au risque d'une accumulation toxique, dans l'organisme, de substances à métabolisme hépatique ou élimination rénale dominante. Nombre d'intolérances médicamenteuses observées chez les jeunes enfants et les vieillards (FOUSSARD-BLANPIN, 1972 a et b) à l'égard de substances qu'ils ne peuvent éliminer ou métaboliser normalement relèvent de cette origine.

Les multiples contre-indications qui parsèment les formulaires médicaux tiennent compte, d'autre part, de l'hypersensibilité des organes préalablement lésés par une atteinte pathologique et qui constituent dès lors des cibles de choix particulièrement aptes à réagir aux effets indésirables d'une multitude de substances qui ne provoquent le plus sodvent des détériorations que dans des conditions d'administration plus sévères mais dont les effets se trouvent ainsi majorés.

Il est une troisième éventualité, plus complexe, encore mal connue, sur laquelle quelques observations éparses ont attiré l'attention et que tentent d'élucider les recherches de « pathopharmacodynamie » suscitées par QUEVAUVILLER (1967). L'état pathologique, en effet, peut être à l'origine de variations importantes de l'activité des médicaments impliqués ou non dans le traitement spécifique des affections sans pour autant que puissent être mis en cause une

accumulation toxique ou un tropisme particulier pour tel ou tel organe lésé par la maladie.

S'il est facile de comprendre la toxicité générale ou rénale due à la rétention, dans l'organisme de l'insuffisant rénal de substances qui, à l'état normal, ne sont pas transformées et ne sont pas éliminées par une autre voie que rénale, il est plus difficile d'interpréter l'hyperactivité de médicaments tels que : barbituriques, phénytoïnes, anesthésiques généraux, phénothiazines, cardio-toniques, colimycine... (RICHET et coll., 1966) qui, administrés à doses faibles, n'élevant pas de ce fait la concentration plasmatique jusqu'au seuil toxique, n'en déterminent pas moins chez ces malades des manifestations identiques à celles créées par un surdosage et ce, en affectant d'autres organes que le rein sensibilisé par la maladie.

Cette hypersensibilité médicamenteuse due à l'insuffisance rénale a été constatée expérimentalement tant en ce qui concerne l'exacerbation de la néphrotoxicité de l'acide acétylsalicylique (VENULET, 1967) que l'accroissement des effets dépresseurs centraux du chlordiazepoxide (LEVRIER-POTTIER, 1971) et du penthiobarbital (RICHET et coll., 1966).

Dans l'état actuel des recherches entreprises pour tenter d'élucider les raisons de cette exaltation, par l'insuffisance rénale, de l'activité des médicaments les plus divers, il semble que l'on puisse incriminer certaines perturbations biologiques inhérentes à la maladie, les variations de la composition biochimique du milieu intérieur en particulier, acidose, hyperurémie, déséquilibre électrolytique, carence en acétyl coenzyme A, pouvant modifier les effets pharmacodynamiques de certaines substances en favorisant leur pénétration intracellulaire ou en sensibilisant un récepteur sensible à leur action.

Le défaut d'inactivation hépatique ne fournit pas non plus la seule explication à l'exaltation parfois périlleuse de l'activité des médicaments les plus variés et particulièrement des psychotropes chez les ictériques (PETITE, 1969) et les cirrhotiques (GAULTIER, 1969).

Divers modèles d'atteinte hépatique réalisés expérimentalement chez l'animal ont permis de préciser certaines hypersensibilités vis-à-vis des barbituriques, du chlordiazepoxide et de divers psychotropes, les effets centraux exercés par l'iproniazide, le LSD, les actions pé-

riphériques de la réserpine, de l'adrénaline, de l'acétylcholine et de l'acétyl β méthylcholine se trouvant majorés dans des proportions en rapport avec la gravité de l'atteinte hépatique.

Les modifications des effets psychotropes chez l'insuffisant hépatique, cirrhotique en particulier, semblent tributaires de perturbations biochimiques créées par la maladie, perturbations parmi lesquelles interviendraient au premier chef, selon les Auteurs et les produits en cause :

— une diminution de l'activité des cholinestérases,

— les variations du taux de sérotonine libre et cérébrale liées à une perturbation du métabolisme du 5 hydroxy tryptophane,

— le ralentissement de l'excrétion biliaire, voire du cycle entéro-hépatique,

— la mauvaise assimilation périphérique du glucose entraînant une déplétion potassique.

Les observations cliniques, les travaux expérimentaux faisant mention d'une modification intempestive par l'état pathologique des activités médicamenteuses les plus variées, l'importance grandissante des intolérances médicamenteuses et des échecs thérapeutiques observés fortuitement chez certains malades, ont justifié le développement de la pathopharmacodynamie qui consiste à étudier l'action des médicaments chez l'animal ou sur les organes d'un animal atteint d'un état pathologique spontané ou créé artificiellement même s'ils ne font pas partie de l'arsenal thérapeutique dirigé contre la maladie dont il souffre.

Bien que l'extrapolation à l'homme soit particulièrement hasardeuse dans ce domaine de la pharmacodynamie, ce type d'expérimentation que justifient certains parallélismes entre les résultats obtenus et les observations cliniques, a le mérite d'attirer l'attention du clinicien sur un risque supplémentaire de variation d'action médicamenteuse et permet parfois, en outre, d'en élucider le mécanisme.

Ainsi ont été effectuées de multiples déterminations d'activités des médicaments les plus divers sur des animaux tuberculeux, éthyliques, diabétiques, parasités, dysthyroïdiens, soumis à un régime hyperlipidique ou porteurs d'une polyarthrite à adjuvant de Freund... Il est toujours apparu des différences dans l'intensité des réponses entre les animaux sains et malades soumis aux effets des

médicaments les plus variés, différences que les expérimentateurs rapportent le plus souvent à une modification du métabolisme du médicament, qu'elles concernent les modalités de sa pénétration jusqu'au récepteur ou son catabolisme. Ayant rapporté ailleurs (FOUSSARD-BLANPIN et NARCISSE, 1973) les résultats expérimentalement obtenus et les interprétations données par leurs Auteurs, nous nous contenterons d'en donner un résumé succinct.

Diabète

Dans ses expériences sur le lapin et la souris rendus diabétiques par l'alloxane, PODEVIN, (1967) observe une augmentation de toxicité du penthiobarbital et du phénobarbital qu'il rapporte à une diminution de leur catabolisme hépatique en rapport avec un abaissement du taux hépatique en glycogène indispensable au bon fonctionnement des systèmes enzymatiques responsables de la dégradation des barbituriques. Si les modifications biochimiques profondes de certains tissus affectent vraisemblablement le métabolisme de nombreuses substances (histamine, hexobarbital, chlorpromazine, codéine) chez l'animal rendu diabétique il semble en outre que la pénétration des barbituriques au niveau du cerveau se trouve accrue en présence des métabolites du glucose. Il est possible enfin que de telles modifications des effets médicamenteux résultent des phénomènes d'acidose qui favorisent l'action de la plupart des barbituriques, sulfamides, salicylés, curarisants... sans exclure l'intervention d'autres phénomènes comme les désordres neurologiques et le défaut de synthèse et d'utilisation de composés riches en énergie.

Tuberculose

Les recherches de LAROCHE (1957) sur l'action des médicaments sur l'animal tuberculisé démontrent la possibilité d'une différence d'activité dans les effets tensionnels de l'acétylcholine et de l'atropine ou anesthésiques locaux de la cocaïne et de la procaïné et souvent d'une augmentation de la toxicité (uréthanne, pentobarbital et penthiobarbital).

Cette hypersensibilité des sujets tuberculeux observée

en phtisiologie à l'égard de l'isoniazide et des anesthésiques locaux a été retrouvée par VENULET, (1967) vis-à-vis de la digitoxine.

La cause essentielle serait rapportée à une hypo-albuminémie, cette perturbation du protéinogramme reflétant des troubles hépatiques observés en clinique à un stade avancé de la tuberculose et entraînant un défaut de fixation et un déficit en enzymes catabolisantes, celles-là même qui sont supportées par la fraction albuminique du sérum.

Alcoolisme

Expérimentalement BOURRINET, (1964) a montré que l'alcoolisation aiguë ou chronique provoquait chez l'animal une nette augmentation des effets anesthésiques locaux de la cocaïne et de la procaïne, une hypersensibilité aux effets tensionnels de l'acétylcholine et de l'atropine ainsi qu'une augmentation parfois considérable de la toxicité des anesthésiques généraux et des hypnotiques, l'intensité des effets de ces derniers variant toutefois avec la présence ou non d'alcool dans le sang (éthylisme aigu ou non) et l'état plus ou moins avancé de l'alcoolisme chronique.

Cette exaltation des effets médicamenteux chez l'animal alcoolisé est rapportée par BOURRINET à une augmentation de la perméabilité des capillaires en rapport avec une carence en thiamine et à une déficience enzymatique (procaïne estérase, pseudo cholinestérase).

Hypo ou hyper-thyroïdie

L'hypo — ou l'hyperthyroïdie peut conférer une sensibilité accrue vis-à-vis de certains médicaments, (WINTER, 1965). Compte tenu des variations de l'état d'excitabilité des dysthyroïdiens, on conçoit aisément que l'état d'hyperthyroïdie exalte les effets neurostimulants des médicaments et atténuent leur composante dépressive, les hypothyroïdiens étant au contraire particulièrement sensibles aux narcotiques et aux sédatifs. Le retentissement de la dysthyroïdie est en fait plus complexe comme en témoi-

gnent l'exaltation dans l'hyperthyroïdie des effets hypnotiques du mébubarbital ou de l'amobarbital et l'accroissement de la toxicité de multiples médicaments aussi bien stimulants que dépresseurs tels que morphine, héroïne, digitaline, cocaïne, amphétamine, chlordiazépoxide, réserpine, nortryptyline.

Ces modifications, chez les dysthyroïdiens de la toxicité des psychotropes peuvent être très souvent rapportées à un défaut de métabolisation par un organisme surchargé en thyroxine qui diminue l'activité des systèmes enzymatiques des microsomes hépatiques. Doivent également être rendues responsables les modifications des réserves lipidiques de l'organisme entraînant une modification dans la répartition des médicaments à affinité lipophile et les manifestations cliniques d'hyperthermie et d'agitation motrice qui augmentent la toxicité de groupe de l'amphétamine.

Cancer(s)

Devant l'impossibilité où se trouvaient les biologistes d'utiliser les méthodes d'explorations fonctionnelles classiques pour déceler un dysfonctionnement métabolique du foie dans les cancers extra-hépatiques (SHERLOCK, 1958), HOMBURGER, 1959), l'école de KRUGER qui avait constaté chez la souris leucémique une activité dépressive excessive des tranquillisants réserpiniques (KRUGER et coll., 1960 a et b) envisagea de recourir à un révélateur indirect, l'hexobarbital dont les effets hypnotiques se trouvaient prolongés par la maladie cancéreuse. Expérimentant sur la souris atteinte d'une tumeur ascitique d'Ehrlich, MATTES et coll. (1962) observent effectivement cette augmentation, par l'état cancéreux, de l'activité barbiturique mais KRUGER et coll. (1962) l'attribuent à la présence de liquide d'ascite plutôt qu'à une perturbation du catabolisme hépatique. De son côté, FOUSSARD-BLANPIN (1967) constate que divers types de cancers expérimentaux, tumeur d'Ehrlich chez la souris, tumeurs de Walker, de Guérin et de Zajdela chez le rat ponctionné ou non, prolongent la durée du sommeil provoqué par des substances possédant des voies métaboliques différentes telles que le mébubarbital, le penthiobarbital, l'hexobarbital, le trichloréthylphosphate de sodium. Les résultats obtenus semblent indiquer que les différences d'action relevées entre

animaux sains et cancéreux ne dépendent pas de la présence d'ascite et ne sont pas étroitement liées à une déficience du catabolisme hépatique chez les animaux malades.

ROSSO et coll. (1968 a et b), par contre, rapportent l'exacerbation des effets de l'amphétamine et du penthiobarbital chez le rat porteur d'un épithélioma de Walker à un défaut d'inactivation hépatique, ce que semblent confirmer les travaux de KATO et coll. (1968 a et b) qui décèlent, tant **in vitro qu'in vivo,** dans le même type de cancer, une diminution de l'activité enzymatique des microsomes hépatiques.

L'état cancéreux serait susceptible de modifier l'activité des substances appartenant à d'autres groupes pharmacodynamiques ; c'est ce qui ressort des recherches effectuées par FOUSSARD-BLANPIN et ses collaborateurs sur les analgésiques et les antiinflammatoires :

— diminution des effets analgésiques de la morphine chez le rat porteur d'une tumeur ascitique de Zajdela (FOUSSARD-BLANPIN, 1966),

— atténuation des effets antiinflammatoires de l'acide acétylsalicylique à l'égard de l'œdème au kaolin créé chez le rat porteur d'une tumeur T_8 de Guérin (BLANPIN, 1963),

— moindre colonisation, par la prednisolone, du foyer inflammatoire constitué par un piège à cellules implanté dans la région lombaire de rats porteurs d'une tumeur T_8 de Guérin, d'un carcinosarcome de Walker ou d'une tumeur ascitique de Zajdela (FOUSSARD-BLANPIN et GIRAUD-DOZIAS, 1965), (FOUSSARD-BLANPIN et coll., 1969), que le médicament soit administré par voie intramusculaire ou appliqué localement sur les pellets.

Au cours de recherches complémentaires FOUSSARD-BLANPIN et GIRAUD-DOZIAS (1970) rattachent la moindre activité antiinflammatoire de la prednisolone chez le rat cancéreux au fait que l'état pathologique confère une certaine résistance à développer la réaction inflammatoire de sorte que l'intensité inflammatoire résiduelle semble plus difficile à vaincre. Cette particularité que possède le rat cancéreux de développer des réactions inflammatoires moins intenses que l'animal sain pourrait ne pas être étrangère au retard induit par cet état pathologique dans les processus de cicatrisation (FOUSSARD-BLANPIN, GIRAUD-DOZIAS, 1971).

Si la diminution du pouvoir détoxiquant du foie - souvent incriminée pour expliquer l'exaltation de l'activité et/ou de la toxicité de divers dépresseurs du système nerveux central - n'explique pas la totalité des phénomènes observés chez les animaux diabétiques, tuberculeux, éthyliques, dysthyroïdiens... il en est de même lorsque les animaux sont atteints de paludisme (SARRAZIN, 1969) ou de trypanosomiase (CHARTIER, 1969) ou soumis à un régime hyperlipidique (FAUQUET, 1969) présentant de ce fait une stéatose hépatique. CHARTIER (1969) en effet a observé que seuls seraient augmentés les effets de la chlorpromazine sur la motilité et la force musculaire mais non sur la curiosité ; cette inégalité, dans les variations des effets d'une même substance, jointe au fait que simultanément certains de ces animaux, impaludés en particulier, présentent une sensibilité normale à l'égard de l'amphétamine et de la strychnine normalement catabolisées, semblent mettre en doute l'intervention exclusive des enzymes catabolisantes au niveau du foie.

Si la plupart des auteurs ont observé une exaltation, par l'un ou l'autre état pathologique, dans l'activité des médicaments les plus variés, certaines substances peuvent néanmoins s'avérer moins actives chez l'animal malade, tel est le cas pour la morphine dont les effets analgésiques seraient moins intenses lorsque les animaux sont impaludés, dysthyroïdiens, cancéreux ou atteints de trypanosomiase ; cette diminution d'activité ne saurait évidemment mettre en cause un défaut de catabolisme.

Les altérations histologiques et biochimiques créées par les différents états pathologiques ne permettant pas d'expliquer la totalité des faits expérimentaux, sans doute faut-il avec VENULET (1967), WINTER (1965), et FOUSSARD-BLANPIN (1967), envisager la possibilité d'une modification, par la maladie, de la réactivité des récepteurs.

CHAPITRE III

Facteurs écologiques

On entend par facteurs écologiques toutes les conditions du milieu ambiant susceptibles d'exercer une influence sur l'être vivant, le terme de milieu étant pris dans son sens le plus large car englobant toutes les conditions de vie.

Deux grandes catégories de facteurs doivent être distinguées (LECHAT et coll. 1964) :

— les facteurs terrestres ou géophysiques comportant : la température ambiante, la pression barométrique, le photopériodisme, l'alternance des saisons, les facteurs visuels, auditifs, olfactifs auxquels il faudrait également ajouter des variables comme l'humidité relative, la nébulosité, l'ionisation de l'air, le vent, le champ électrique terrestre...

— les facteurs extraterrestres ou cosmiques : activité solaire (radiations totales, taches solaires, éruptions), rayonnement cosmique dont les variations d'intensité peuvent retentir de façon insoupçonnée sur l'organisme vivant.

Si d'assez nombreux travaux ont été consacrés, en biologie, à l'étude de l'influence de tels facteurs géophysiques et cosmiques sur l'homéostasie de l'homme ou de l'animal, si en pathologie on tente de rattacher la fréquence de survenue des infarctus du myocarde, des embolies pulmonaires, des ulcères gastro-duodénaux à l'intervention de certains de ces facteurs, les travaux de pharmacodynamie sont encore limités dans ce domaine.

TEMPERATURE

La température ambiante est la première variable écologique dont on ait observé les répercussions pharmacodynamiques puisqu'en 1874 BRUNTON notait que la toxicité aiguë de l'hydrate de chloral diminuait si les animaux étaient placés dans une enceinte chaude.

Les recherches de FUHRMAN (1946-1947) puis de MORRIS (1963) permettaient ensuite de préciser l'intervention de la température sur le catabolisme des drogues et, conséquemment, sur leur activité.

La durée du sommeil provoqué par le phénobarbital chez la souris (FUHRMAN, 1947) ou le pentobarbital chez diverses espèces animales (MORRIS, 1963) se trouve effectivement modifiée par les changements de température qui n'affectent pas les effets du barbital.

Il apparaît donc que lorsque le catabolisme des substances médicamenteuses aboutit à une inactivation, l'élévation de la température peut contribuer, dans certaines limites tout au moins, à diminuer leur activité pharmacodynamique par suite d'une accélération de leur dégradation qui se trouve définie par MORRIS au moyen du coefficient Q_{10}, facteur d'accélération d'une réaction chimique pour une élévation de température de 10° C.

En fait, les relations pouvant être établies entre la température extérieure et l'activité ou la toxicité des médicaments paraissent beaucoup plus variées et complexes (QUEVAUVILLER et BINET, 1960), et ne peuvent être exclusivement traduites en termes de vitesse de réactions catabolisantes, car l'augmentation du métabolisme, cause d'inactivation, peut être compensée par un accroissement de pénétration au travers des barrières physiologiques (QUEVAUVILLER, 1972).

COMPOSITION DE L'ATMOSPHERE

La composition de l'atmosphère et, particulièrement, l'abaissement de sa teneur en oxygène, joue un rôle important comme le démontre la prolongation de la durée du sommeil provoqué par le barbital ou le pentobarbital lorsque l'atmosphère ne renferme que 10 p. 100 d'oxygène.

ALTERNANCE DES SAISONS

Des variations saisonnières dans l'activité ou la toxicité des médicaments peuvent être observées même chez les homéothermes. La plus grande sensibilité du rat, au printemps qu'en été, vis-à-vis de l'hormone antidiurétique (HELLER et coll., 1957) en constitue un exemple.

L'interprétation de ces fluctuations saisonnières dans l'intensité d'action des médicaments est des plus malaisée, de nombreux facteurs étant susceptibles de superposer leur influence. Etudiant la toxicité d'un hypoglycémiant de synthèse chez la souris, STERNE et HIRSCH, (1964) relèvent des variations saisonnières et une mortalité maximale en hiver qu'ils rapportent à des variations d'éclairement dont l'effet de stimulation sur le couple hypophyso-surrénalien commençait à être connu. DUTTON (1964) lui, met en cause les variations saisonnières de l'activité UDPG transférase hépatique.

ALTERNANCE JOUR-NUIT

L'alternance jour/nuit joue également un rôle important ; des rythmes circadiens de sensibilité ont été décrits pour l'ouabaïne, le nicéthamide, le pentobarbital, la réserpine, le chlordiazepoxide... (LECHAT et coll., 1964).

BRUIT

La perception auditive est plus grande chez les animaux de laboratoire que chez l'homme, le moindre bruit inhabituel déclenchant, chez eux, un comportement particulier qui résulte de la réaction à différents niveaux de l'organisme : augmentation de l'excitabilité neuromusculaire, réaction adrénergique, activation du cortex surrénalien. Cette triple intervention du système nerveux central, du système nerveux autonome et du système endocrinien entraîne obligatoirement une modification du terrain pouvant être à l'origine d'une variation dans les effets médicamenteux.

ODEURS

La perception des odeurs peut modifier notablement le comportement des animaux. D'après les travaux de

ROPARTZ (1966 a et b) qui a étudié les effets de l'introduction d'un intrus au sein d'une population de souris il semble qu'il existe un déterminisme au moins partiellement olfactif de l'effet de groupe chez ces animaux.

Il est vraisemblable que la superposition de facteurs visuels, auditifs et olfactifs intervienne pour rendre compte de la toxicité accrue de l'amphétamine chez les souris groupées « toxicité de groupe » qui fera l'objet d'une étude au cours de ce travail.

CONDITIONS D'HEBERGEMENT

La litière jouerait un rôle important, insoupçonné jusqu'à l'observation faite par WADE en 1968 d'une réduction des effets hypnotiques de l'hexobarbital chez des souris ou des rats séjournant sur des copeaux de cèdre rouge qui ont été reconnus responsables d'une induction enzymatique au niveau des microsomes hépatiques. Une telle induction enzymatique et, partant, la réduction de l'activité de nombreux médicaments peuvent résulter de l'emploi d'insecticides dans les animaleries.

Les rats Sprague Dawley exempts d'organismes pathogènes spécifiques (EOPS) sont moins sensibles que les Wistar traditionnels à l'épithélioma T_8 de Guérin mais JACQUET et SAINT (1967) ont démontré que l'on pouvait augmenter leur sensibilité en les maintenant quelque temps au contact des Wistar dans une animalerie classique.

Si la flore hébergée par les animaux joue un rôle important dans la sensibilité des rats à l'évolution maligne, confirmant ainsi l'importance de l'ensemencement microbien sur les défenses de l'organisme (DELAUNAY et coll., 1960), elle semble intervenir également sur l'aptitude des animaux à répondre aux médicaments.

L'absorption de produits administrés par voie digestive à des animaux aseptiques « germ-free » et leur distribution dans l'organisme donnent effectivement lieu à des résultats variables, l'état aseptique modifiant l'irrigation de certains organes et induisant des différences dans la structure histologique de la barrière intestinale, diminution de l'épaisseur de la paroi et réduction de la surface de la muqueuse qui opposent leurs effets (LAROCHE et coll., 1964).

Ayant remarqué au cours d'interventions chirurgicales effectuées chez le rat aseptique que les animaux suppor-

taient mal des doses usuelles de pentobarbital, QUEVAUVILLER et coll. (1964) ont comparé les effets anesthésiques de l'hexobarbital sur des souris aseptiques et traditionnelles. Il est apparu aux auteurs que la diminution de métabolisation par le foie (plus petit chez les animaux aseptiques) s'oppose à leur moindre sensibilité vis-à-vis du barbiturique.

La manipulation des animaux de laboratoire est également susceptible d'influer sur les résultats pharmacodynamiques. Les travaux de WEININGER (1953) attirent l'attention sur les manipulations subies dans leur jeune âge par les animaux de laboratoire et leur retentissement sur le comportement et l'état physiologique des adultes. La DL 50 du pentobarbital est variable, chez le raton, selon que l'animal est manipulé régulièrement ou non, la manipulation itérative des animaux entraînant un accroissement de la toxicité du barbiturique (CARMICHAEL et JOHNSON, 1951).

Les conditions d'hébergement des animaux de laboratoire peuvent donc influer sur les réponses pharmacodynamiques. Le froid, les bruits, les odeurs, le groupage des animaux, toutes conditions qui, lorsqu'elles sont défavorables, peuvent créer un stress provoquant généralement une stimulation des oxydations microsomales (ALBRECHT, 1972). La nature de cette stimulation paraît d'ailleurs différente de celle produite par les inducteurs enzymatiques chimiques puisque les deux phénomènes peuvent ajouter leurs effets.

Quant aux facteurs extra-terrestres, les travaux de LECHAT et coll. (1964) permettent de soupçonner leur incidence : les auteurs ont en effet constaté des variations significatives dans l'activité d'un même anesthésique local, l'oxybu-procaïne, sur la cornée des mêmes lapins traités à des périodes différentes, ces variations étant sans rapport avec les facteurs géophysiques mesurés : température ambiante, pression barométrique, état hygrométrique, éclairement, vitesse du vent.

DEUXIÈME PARTIE

MISE AU POINT DES TECHNIQUES EXPERIMENTALES

CHAPITRE PREMIER

Recherches préliminaires

Désirant préciser quelques points concernant la méthodologie qu'il convenait de mettre en œuvre pour expérimenter dans les meilleures conditions sur les animaux cancéreux, nous nous sommes proposé de comparer les effets hypnotiques du penthiobarbital et leurs modifications sous l'influence de quelques psychotropes chez des animaux sains et cancéreux.

Deux cancers expérimentaux ont été utilisés, **tumeur T_8 de Guérin** et **hépatome ascitique de Zajdela** réalisant, chez le rat, deux aspects très différents de la maladie cancéreuse puisque le premier est une tumeur solide tandis que le second est une tumeur liquide.

Le penthiobarbital sodique était administré aux doses de 20, 25 ou 35 mg/kg, à des groupes de 10 rats Wistar sains ou cancéreux, de sexe mâle et d'un poids voisin de 250 g. Dans certains cas, l'injection du barbiturique était précédée de celle d'un psychotrope, dépresseur du système nerveux central, (acide acétylsalicylique, réserpine ou méprobamate), ou excitant, (amphétamine ou strychnine).

Toutes les administrations médicamenteuses étaient faites par voie intra-péritonéale, sous le volume uniforme de 1 ml pour 100 g de poids corporel de solutions ou de suspensions dans le soluté isotonique de chlorure de sodium.

L'évaluation du pouvoir hypnotique était faite individuellement, le sommeil étant caractérisé par la perte du réflexe de retournement et le réveil étant défini par le premier essai volontaire de l'animal de se remettre sur ses pattes.

Les résultats sont soumis à l'analyse statistique au moyen du test « t » de STUDENT.

TUMEUR T_8 DE GUERIN

Les essais sont effectués en opérant simultanément sur des animaux sains et sur des rats chez lesquels une tumeur T_8 de Guérin a été greffée trois semaines au préalable ; cette période de la maladie cancéreuse, déjà retenue par O. FOUSSARD BLANPIN (1967) correspond à un stade où l'état général des animaux malades est encore satisfaisant.

L'évaluation comparée chez les animaux sains et cancéreux des effets hypnotiques du penthiobarbital seul a été réalisée avec les trois doses sus-mentionnées : 20, 25 ou 35 mg/kg. La dose la plus faible s'étant révélée sub-hypnotique chez le rat sain, nous l'avons choisie pour étudier l'influence synergique de l'acide acétylsalicylique (500 mg/kg) ou de la réserpine (10 mg/kg) respectivement administrés 30 et 120 mn avant le barbiturique.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau n° 1 qu'illustre le graphique n° 1 ; leur examen suscite les commentaires suivants :

— le penthiobarbital agit plus intensément chez l'animal rendu expérimentalement cancéreux : la dose de 20 mg/kg, non hypnotique chez le rat Wistar sain, provoque le sommeil chez 80 p. 100 des rats cancéreux. Après administration de 25 mg/kg les pourcentages de sommeil passent de 50 p. 100 chez les témoins à 100 p. 100 chez les animaux greffés. A la dose de 35 mg/kg, enfin, entraînant le sommeil chez la totalité des animaux expérimentés, le temps d'endormissement est raccourci de 21,5 p. 100 et la durée du sommeil augmentée dans des proportions considérables (416 p. 100) chez le rat cancéreux.

— les dépresseurs du système nerveux central, acide acétylsalicylique et réserpine, augmentent l'action du penthiobarbital permettant l'apparition du sommeil chez les sujets sains et prolongeant la durée de ce dernier chez les rats porteurs de la tumeur T_8 de Guérin. L'examen des résultats obtenus semble indiquer toutefois que ces actions synergiques se développent avec des intensités variables chez les animaux d'expérience selon qu'ils sont malades

ou en bonne santé. Chez le rat sain, en effet, l'acide acétylsalicylique est plus actif que la réserpine, induisant sous penthiobarbital un sommeil de plus longue durée. Chez l'animal cancéreux, par contre, l'administration des deux dépresseurs semble aboutir à des résultats superposables, les pourcentages d'augmentation de la durée du sommeil étant très proches, respectivement 180 p. 100 dans le cas de l'acide acétylsalicylique et 195 p. 100 dans le cas de la réserpine, si l'on compare au temps de sommeil des animaux cancéreux non prétraités.

L'examen des interférences de l'état cancéreux et des dépresseurs semblent indiquer toutefois que si l'acide acétylsalicylique augmente le sommeil barbiturique de façon sensiblement identique chez les animaux sains et cancéreux, la réserpine, exercerait, par contre, une potentialisation exacerbée chez l'animal cancéreux : si l'on compare la durée du sommeil des animaux cancéreux et prétraités à celle des sujets sains prétraités on constate, en effet, que les pourcentages d'augmentation sont respectivement égaux à 58 p. 100 dans le cas de l'acide acétylsalicylique et 731 dans le cas de la réserpine.

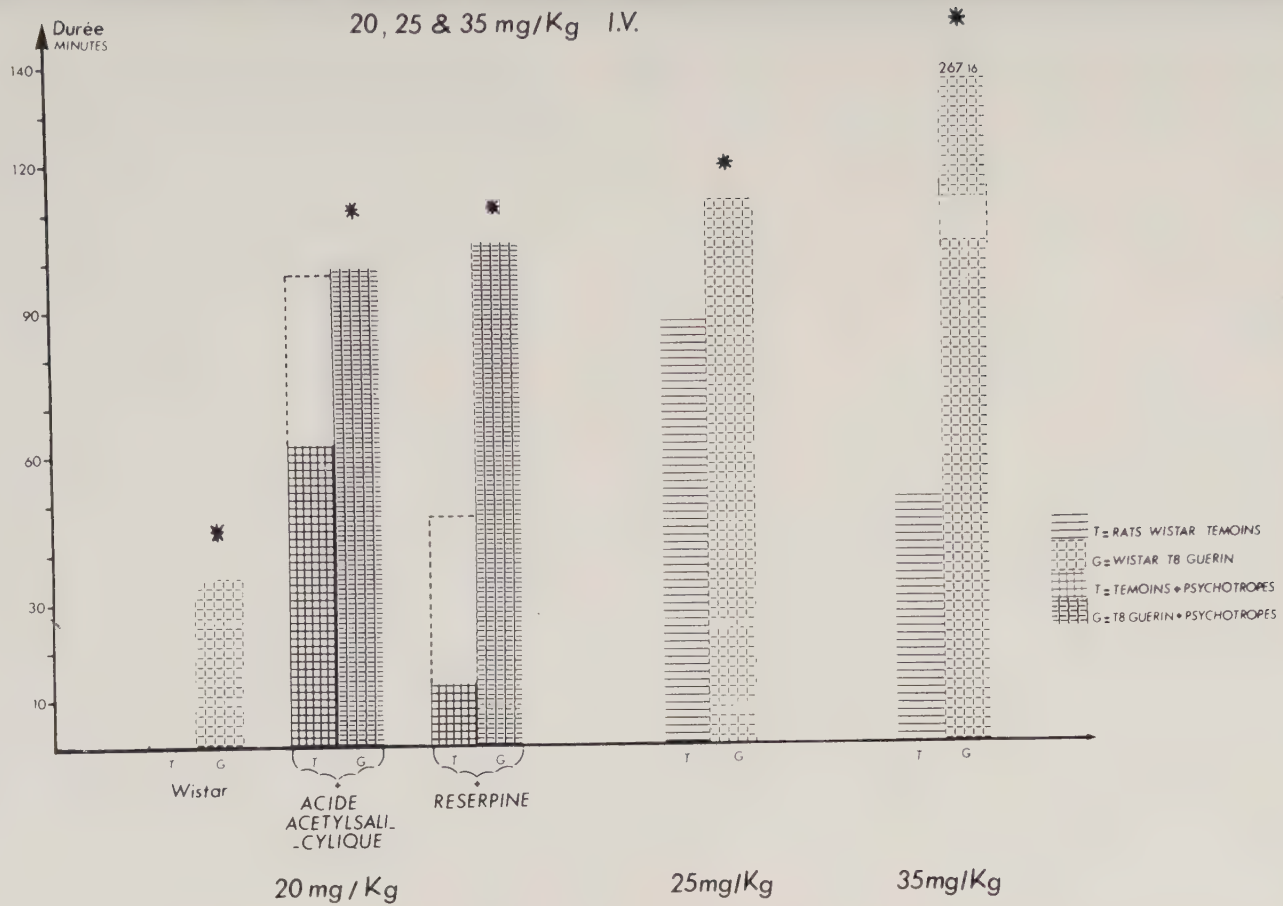
PENTHIOBARBITAL SODIQUE	RATS WISTAR	RATS WISTAR T8 GUERIN	RATS WISTAR	RATS WISTAR T8 GUERIN	RATS WISTAR	RATS WISTAR T8 GUERIN	RATS WISTAR	RATS WISTAR T8 GUERIN	RATS WISTAR	RATS WISTAR T8 GUERIN
DOSES mg/Kg I.P.	20	20	20	20	20	20	25	25	35	35
ACIDE ACETYLSALICYLIQUE mg/Kg I.P			500	500						
RESERPINE mg/Kg I.P					10	10				
NOMBRE ANIMAUX	10	10	10	10	10	10	10	10	25	25
POURCENTAGE SOMMEIL	0	80	80	80	60	100	50	100	100	100
TEMPS ENDORMISSEMENT minutes	0	3.41 ± 0.17	19.15 ± 0.15	18.11 ± 0.12	6.45 ± 0.23	7.33 ± 0.48	2.35 ± 0.00	2.35 ± 0.33	3.20 ± 0.12	2.37 ± 0.08
DUREE DU SOMMEIL minutes	0	35.25 ± 17.14 *	62.35 ± 5.13 *	98.55 ± 1.55 *	12.35 ± 6.30 *	104.37 ± 16.00 *	88.37 ± 1.25	113.19 ± 10.09 *	51.45 ± 6.27	267.16 ± 26.16 *
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL				58		731		28		416

* $p < 0.001$ par rapport aux témoins sains

TABLEAU N° 1

SOMMEIL PENTHIOBARBITAL

20, 25 & 35 mg/Kg I.V.



GRAPHIQUE N° 1

HEPATOME ASCITIQUE DE ZAJDELA

Les essais ont été réalisés simultanément chez les rats Wistar sains et les animaux porteurs d'une ascite de Zajdela depuis 6, 8 ou 12 jours, en utilisant des doses variables de penthiobarbital, 25 ou 35 mg/kg.

L'influence de deux **dépresseurs** du système nerveux central a été étudiée :

— méprobamate administré à la dose de 10 mg/kg, avant le barbiturique (25 mg/kg) chez des animaux sains ou greffés depuis six jours ;

— acide acétylsalicylique administré à la dose de 100 mg/kg avant le barbiturique (35 mg/kg) chez des animaux sains ou greffés depuis huit jours.

Deux **excitants** ont également été expérimentés soit six jours, soit 12 jours après la greffe :

— amphétamine (tartrate de dexamphétamine) injectée à la dose de 15 mg/kg ;

— strychnine, administrée à la dose de 0,75 mg/kg.

Tous les traitements étaient pratiqués 30 mn avant l'injection du penthiobarbital.

Les résultats regroupés dans les tableaux n° 2 et 3 et illustrés dans le graphique n° 2 donnent lieu aux interprétations suivantes :

— l'état pathologique cancéreux exacerbe l'activité hypnotique du penthiobarbital, augmentant le pourcentage d'animaux endormis, permettant le sommeil chez la totalité des animaux cancéreux à une dose (25 mg), inactive chez le rat sain, et prolongeant la durée du sommeil dans des proportions très importantes, comme en témoigne en particulier l'expérimentation effectuée au huitième jour de la greffe et au cours de laquelle l'allongement du temps de sommeil a atteint 408 p. 100 par rapport aux rats sains.

— les deux dépresseurs expérimentés ont toujours intensifié les effets du barbiturique.

L'influence du méprobamate, assez modeste, il est vrai, à la dose mise en œuvre, est néanmoins significative chez l'animal cancéreux dont la durée de sommeil augmente de 35 p. 100 alors qu'elle ne suffit pas à faire apparaître le sommeil chez le rat sain.

L'acide acétylsalicylique raccourcit le temps d'endormissement et prolonge la durée du sommeil de façon significative chez la totalité des animaux, plus intensément semble-t-il chez l'animal sain que chez l'animal cancéreux.

SODIQUE	WISTAR	ZAJDELA 6e Jour	WISTAR	ZAJDELA 6e Jour	WISTAR	ZAJDELA 6e Jour	WISTAR	ZAJDELA 6e Jour	WISTAR	ZAJDELA 6e Jour
DOSES mg/Kg I.P.	25	25	25	25	35	35	35	35	35	35
MEPROBAMATE mg/Kg I.P.			10	10						
AMPHETAMINE mg/Kg I.P.							15	15		
STRYCHNINE mg/Kg I.P.									0,75	0,75
NOMBRE ANIMAUX	10	10	10	10	20	20	10	10	10	10
POURCENTAGE SOMMEIL	0	100	0	100	100	100	80	80	80	100
TEMPS ENDORMISSEMENT minutes	0	9.16 ± 1.05 *	0	18.18 ± 0.40 *	3.50 ± 0.21	13.39 ± 1.20 *	3.17 ± 0.19	13.44 ± 3.21 *	3.29 ± 0.33	14.30 ± 1.36 *
DUREE DU SOMMEIL minutes	0	131.37 ± 6.38 *	0	177.23 ± 4.26 *	56.18 ± 8.30	223.12 ± 14.11 *	48.51 ± 15.03	164.14 ± 12.54 *	60.43 ± 10.14	192 07 ± 12 18 *
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL				35		296		236		216

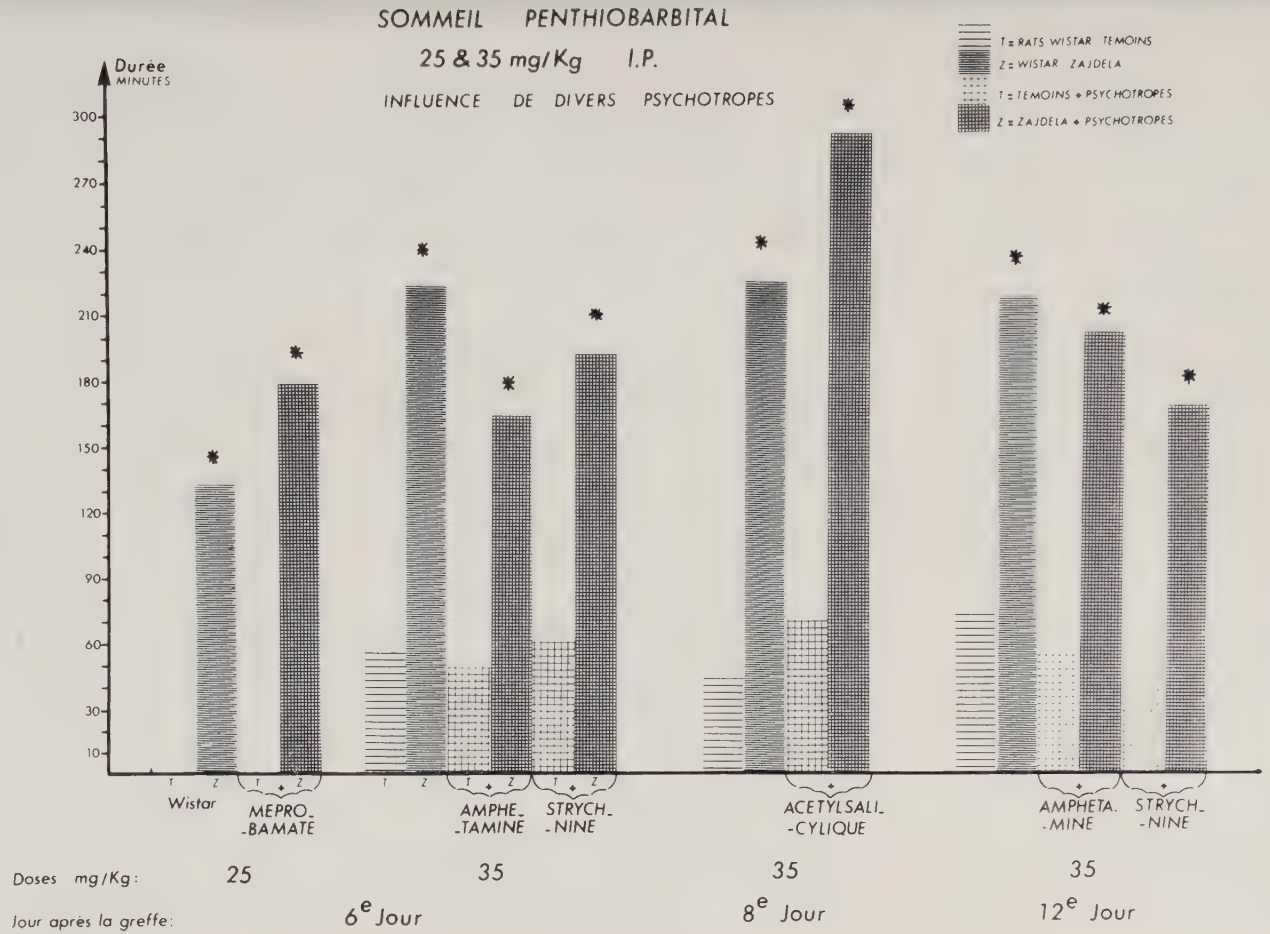
* $p < 0.001$ par rapport aux témoins sains

TABLEAU N° 2

PENTHIOBARBITAL SODIQUE 35 mg/Kg I.P.	RATS WISTAR				RATS WISTAR					
	TEMOINS	ZAJDELA 8e Jour	TEMOINS	ZAJDELA 8e Jour	TEMOINS	ZAJDELA 12e Jour	TEMOINS	ZAJDELA 12e Jour	TEMOINS	ZAJDELA 12e Jour
ACIDE ACETYLSALICYLIQUE mg/Kg I.P.			100	100						
AMPHETAMINE mg/Kg I.P.							15	15		
STRYCHNINE mg/Kg I.P.									0.75	0.75
NOMBRE ANIMAUX	15	10	10	10	15	15	10	10	0	10
POURCENTAGE SOMMEIL	93.3	100	100	100	86.6	100	80	80	80	100
TEMPS ENDORMISSEMENT minutes	4.25 ± 0.37	16.58 ± 1.39 *	2.56 ± 0.38	15.19 ± 1.46 *	3.05 ± 0.22	14.54 ± 2.16 *	3.35 ± 0.29	17.55 ± 0.52 *	3.35 ± 0.24	13.36 ± 0.52 *
DUREE DU SOMMEIL minutes	44.23 ± 6.25	225.30 ± 21.20 *	70.21 ± 5.17	293.48 ± 4.26 *	74.44 ± 14.17	219.28 ± 11.22 *	58.00 ± 12.06	201.52 ± 21.12 *	42.21 ± 10.30	169.26 ± 22.30 *
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		408		318		194		248		300

* $p < 0,001$ par rapport aux témoins sains

TABLEAU N° 3



GRAPHIQUE N° 2

— les excitants expérimentés réduisent modérément les effets hypnotiques du penthiobarbital. Selon que leur interférence d'action avec le barbiturique est examinée le sixième ou le douzième jour après la greffe de la tumeur liquide, on constate, sous leur influence, un raccourcissement plusou moins net de la durée du sommeil, plus important chez les animaux sains, ou, au contraire, plus net chez les cancéreux, particulièrement dans le cas de l'amphétamine, suivant le temps qui s'est écoulé depuis la greffe.

Ces essais préliminaires nous ont apporté la confirmation de l'exaltation, par l'état cancéreux, à quelque type qu'il appartienne, des effets hypnotiques du penthiobarbital.

Chez les animaux porteurs de la tumeur T_8 de Guérin, il est apparu, en outre, que l'état cancéreux était susceptible d'intensifier les effets synergiques d'un dépresseur central tel que la réserpine vis-à-vis du penthiobarbital.

Dans le cas de l'hépatome ascitique de Zajdela, par contre, les résultats obtenus sont apparus trop hétérogènes pour permettre des interprétations valables.

L'importance des écarts types enregistrés dans la détermination des durées de sommeil, l'observation d'un allongement du temps d'endormissement s'opposant à l'exaltation des effets hypnotiques, l'absence de progression régulière dans l'accroissement, par l'état cancéreux du sommeil barbiturique, nous sont apparus comme autant de faits fâcheux vraisemblablement inhérents à un défaut de méthodologie : nombre insuffisant d'individus par groupe, voie d'administration médicamenteuse mal choisie car entraînant une rétention temporaire et inégale de médicaments dans le liquide d'ascite.

Ces observations nous ont conduit à abandonner la voie intrapéritonéale au profit de la voie intraveineuse, à augmenter le nombre d'animaux soumis aux essais, et, pour faciliter les interprétations, à procéder préférentiellement à l'étude des effets directs des dépresseurs ou des stimulants plutôt qu'à la recherche d'une interférence d'action avec un autre produit.

CHAPITRE II

Caractéristiques du matériel animal

CHOIX DES CANCERS EXPERIMENTAUX

Pour étudier les modifications apportées par l'état pathologique cancéreux aux effets pharmacodynamiques des médicaments psychotropes, il nous est apparu que les cancers expérimentaux utilisés devaient répondre à certains critères de façon à satisfaire à la durée importante des expérimentations nécessaires et permettre une éventuelle généralisation de nos observations et interprétations :

— différer les uns des autres,

— être rigoureusement reproductibles, la greffe devant toujours induire le même type de cancer en affectant le même tissu,

— évoluer rapidement pour permettre de multiplier les essais,

— assurer un pourcentage maximum de prises lors de la greffe,

— être facilement décelables cliniquement ou biologiquement afin de pouvoir éliminer des essais les animaux non cancéreux,

— être facilement transmissibles par greffe d'un animal cancéreux à un animal sain pour permettre la mise en œuvre de lots importants d'animaux,

— s'adresser à des petits animaux de laboratoire tels que rats et souris permettant les essais en série dans des conditions matérielles abordables.

Nous avons considéré que :

l'hépatome ascitique de Zajdela chez le rat

la leucémie L 1210 chez la souris
le sarcome d'Ehrlich chez la souris
répondaient le mieux à ces critères. Les travaux de JACQUET et SAINT (1967) ayant montré l'influence considérable de la race sur l'évolution des cancers greffés, nous avons transmis l'hépatome de Zajdela au rat Wistar, le sarcome d'Ehrlich à la souris Swiss, la souris DBA_2 seule pouvant développer la leucémie L 1210 dans de bonnes conditions.

CARACTERISTIQUES DES ANIMAUX SAINS

L'expérimentation pharmacodynamique donnant lieu à des variations importantes dans les réponses aux médicaments lorsque l'on opère sur des lots non homogènes et les essais de cancérologie exigeant, d'autre part, d'opérer sur un réactif animal aussi constant que possible, nous avons été amené à standardiser au maximum les animaux utilisés :

Rat Wistar AF Han
Souris Swiss NMRI Han
provenant d'un même élevage commercial : E.V.I.C. C.E.B.A.

Souris DBA_2 Gif issue du centre d'élevage des animaux de laboratoire du C.N.R.S.

Rat Wistar AF Han

D'origine américaine (U.S.A.), ce rat blanc albinos a été entretenu et maintenu par le Zentral Institut Versuchsliersuch de Hannover (R.F.A.) avant son introduction dans les élevages français.

La croissance des animaux évolue de façon constante :

90 g à l'âge de 4 semaines
130 g à l'âge de 5 semaines
170 g à l'âge de 6 semaines
190 g à l'âge de 7 semaines
200-210 g à l'âge de 8 semaines.

Nous utilisons des rats Wistar AF **âgés de 5 à 8 semaines.**

Souris Swiss NMRI Han

Cette souris a pour origine la souche SW (dite suisse ou swiss) issue de souris importées de Lausanne par Clara J. LYNCH en 1926 et élevées ensuite à l'Institut Rockefeller (U.S.A.) en colonie fermée consanguine. Nous utilisons une souche du NANCY MEDICAL RESEARCH INSTITUTE (U.S.A.) réintroduite en Europe et maintenue dans des conditions classiques d'élevage par le Zentral Institut Versuchsliersuch à Hannover (R.F.A.) sous le label NMRI avant d'être disponible en France.

Le poids moyen des animaux mâles est de :

20-21 g à 4 semaines
25-26 g à 5 semaines
29-30 g à 6 semaines
30-31 g à 7 semaines

l'évolution pondérale se faisant ensuite plus lentement.

Nous utilisons des souris Swiss NMRI Han âgées de 5 à 10 semaines.

Souris DBA_2 Gif

Contrairement à la souris Swiss, blanche albinos, la souris DBA_2 est pigmentée. Son origine est la souche DBA (Delute brown agouti) créée en 1909 par C. C. LITTLE aux RASCOE B. JACKSON Laboratories à partir de mutants de la souris C 57 noire, séparés en DBA_1 et DBA_2 en 1929.

La souris DBA_2 que nous utilisons est originaire du centre de sélection de Gif-sur-Yvette où elle est maintenue en état de pureté depuis de nombreuses générations. Cette souris, grise aux yeux noirs, n'a aucun lien de parenté avec la souris Swiss ; son poids moyen à l'âge de 5 semaines est de 18-19 g (mâles). Il s'agit donc d'un animal plus petit que la souris Swiss.

Nous employons des souris DBA_2 Gif âgées de 5 à 10 semaines.

Tous les animaux, rats et souris, exempts de germes pathogènes (EOPS) au départ des centres d'élevage, sont transportés dans des emballages traditionnels et acclimatés pendant une semaine au moins dans l'animalerie conventionnelle du laboratoire.

Sarcome d'Ehrlich

En 1906 EHRLICH tentait un transfert par greffe d'un épithélioma utérin spontané chez la souris. Au neuvième passage, l'épithélioma se transformait en une tumeur mixte qui devenait un sarcome lors du quatorzième passage ; il est entretenu depuis par greffes itératives sous le nom de tumeur d'Ehrlich.

KOCH ayant montré en 1928 la supériorité des tumeurs liquides pour induire un pourcentage élevé de réussites dans les transplantations, de 1929 à 1932, LŒWENTHAL et JAHN tentèrent de transformer la tumeur d'Ehrlich en une tumeur liquide dite ascitique. Après trois ans d'échec ces auteurs obtinrent en 1932 la transformation de la tumeur d'Ehrlich en tumeur ascitique qui, transmise à d'autres souris, par voie intrapéritonéale, permet d'obtenir une lignée nouvelle du carcinome d'Ehrlich.

LŒWENTHAL et JAHN démontrèrent qu'il existe une relation entre le nombre de cellules tumorales de l'inoculum et le temps de survie des animaux ainsi cancérisés.

Depuis ces travaux, de nombreuses lignées cellulaires du sarcome d'Ehrlich ont été décrites (lignée de LETTRE, lignée de HAUSCHKA, lignée de ZAKIWARA) ; nous utilisons la cellule diploïde de LETTRE fournie par l'INSTITUT GUSTAVE-ROUSSY à Villejuif et entretenue au laboratoire depuis de nombreuses années dans des conditions standardisées.

Signalons que les travaux de BERIEL (1970) font le point de la question sur l'emploi de la tumeur d'Ehrlich en pharmacodynamie.

Leucémie L 1210

Il s'agit d'une leucémie lymphoïde aiguë apparue spontanément dans une population de souris DBA de la lignée 212, c'est-à-dire de souris DBA_2. Cette leucémie naturelle est transmise depuis par greffe dans la mesure où l'on prend la précaution d'utiliser comme réactif animal la souris DBA_2 (LAW, 1949-1952).

Tumeur T_8 de Guérin

Elle dérive d'un épithélioma de l'utérus de rate apparu en 1933 et ayant entraîné chez l'animal malade d'importantes métastases ganglionnaires. L'injection sous-cutanée dorsale d'un broyat non nécrosé d'une métastase entraîna la cancérisation de rats albinos mâles ou femelles dans 10 p. 100 des cas. Ce pourcentage s'accrut progressivement lors de passages successifs pour être voisin de cent. L'évolution très lente au début des transplantations (plusieurs mois) est devenue plus rapide et s'est stabilisée actuellement à un mois et demi. La mortalité intervient 30 à 40 jours après la greffe, à l'autopsie on remarque d'importantes métastases ganglionnaires (M. et P. GUERIN, 1934). Ce pouvoir invasif à distance explique l'intérêt des chercheurs pour cette tumeur. Nous n'avons malheureusement pas pu conserver la tumeur T_8 de Guérin au laboratoire et les seuls résultats obtenus avec ce matériel expérimental ont été présentés dans le chapitre précédent.

Les greffes étaient réalisées par injection sous-cutanée dorsale d'un fragment non nécrosé de métastase ganglionnaire finement broyé et émulsionné dans du soluté isotonique de chlorure de sodium. L'épithélioma dorsal devient palpable en quelques jours pour atteindre au stade terminal la taille d'un œuf de poule.

Hépatome de Zajdela

Il s'agit d'un hépatome induit chimiquement par un traitement au jaune de beurre (diméthylaminoazobenzène). Ce cancer provoqué, est entretenu depuis, par greffes à partir du liquide d'ascite (ZAJDELA, 1964). Nous disposons d'un hépatome de souche C fourni par le Centre Anticancéreux de Villejuif.

TECHNIQUES DES TRANSMISSIONS

EVOLUTION DES CANCERS

La transmission des trois cancers expérimentaux est pratiquée par greffe, toutes les semaines, sur des animaux mâles âgés d'au moins cinq semaines et acclimatés à l'animalerie depuis une huitaine de jours. Le greffon est pré-

levé aseptiquement sur des animaux cancéreux donneurs, n'ayant fait l'objet d'aucun essai pharmacodynamique susceptible de modifier l'évolution de la maladie.

Hépatome ascitique de Zajdela

La greffe consiste en injection intrapéritonéale de 0,5 ml, par rat Wistar du liquide d'ascite non hémorragique prélevé par ponction aseptique sur un animal greffé une semaine auparavant.

Des tentatives de dilution du liquide d'ascite visant à prolonger le temps de survie des animaux cancéreux se sont soldées par des échecs, la dilution induisant une ascite très nettement hémorragique et qui ne correspond plus à la maladie classique décrite par Zajdela.

L'évolution pondérale des rats sains et cancéreux est suivie quotidiennement.

L'examen du tableau n° 4 dans lequel se trouvent groupés les poids corporels des animaux montre que l'évolution pondérale est sensiblement identique chez les rats sains et cancéreux. Or si le volume du liquide d'ascite est négligeable quatre jours après la greffe (4 à 5 ml), il atteint 20 ml le sixième jour, 40 ml le huitième jour et 70 à 80 ml le douzième jour, d'où il résulte une importante diminution pondérale de l'animal cancéreux. La ponction ramène alors un liquide d'ascite de couleur jaune ambré à brun et de densité voisine de l'unité.

Le diagnostic clinique est possible dès le quatrième jour après la greffe et repose sur l'observation d'un gonflement abdominal qui s'amplifie avec l'évolution de la maladie. A partir du huitième jour, les animaux ont le poil hérissé et présentent un aspect maladif (diarrhées jaunâtres) et un amaigrissement important que masque toutefois le gonflement abdominal alors considérable.

Dans les conditions de notre expérimentation, le pourcentage de prise de la greffe est voisin de cent, les quelques échecs relevant sans doute d'une faute commise lors de l'injection du tissu cancéreux. La survie oscille entre huit et seize jours, la mortalité intervenant le plus souvent entre le douzième et le quatorzième jour.

A l'autopsie, on observe un foie dur et peu pigmenté, des tumeurs sous-hépatiques d'origine pancréatique adhé-

rant plus ou moins fortement à l'estomac et au foie. Lorsque la mortalité est tardive, l'autopsie révèle une prolifération tumorale enveloppant tous les organes abdominaux dans une sorte de poche, le liquide d'ascite étant compris entre celle-ci et la paroi abdominale.

Dès le quatrième jour, les différences relevées dans le poids relatif des organes entre animaux sains et cancéreux, quoique très discrètes, laissent apparaître une tendance à la splénomégalie et à l'hypertrophie des glandes surrénales. Dans le tableau n° 5 où se trouvent groupés les poids relatifs des principaux organes des rats Wistar témoins ou cancéreux sacrifiés le huitième jour après la greffe, on relève effectivement une splénomégalie (augmentation pondérale de 69,1 p. 100) et une hypertrophie surrénalienne (93,2 p. 100) importantes et d'autant plus significatives que le calcul est effectué par rapport au poids corporel des animaux cancéreux ponctionnés.

La ponction subtotale du liquide d'ascite, possible à partir du huitième jour consécutif à la greffe, prolonge sensiblement le temps de survie ; des ponctions itératives ont même entraîné la guérison partielle, l'ascite ne se reformant pas et cédant la place à des tumeurs solides peu évolutives.

Sarcome d'Ehrlich

La tumeur ascitique d'Ehrlich est transmise à la souris Swiss par injection intrapéritonéale d'une dilution du liquide d'ascite prélevé aseptiquement après laparatomie sur une souris greffée une semaine auparavant.

Lorsque le nombre d'animaux cancéreux nécessaire à une expérimentation est trop important pour que la cancérisation soit possible à partir d'une seule souris donneuse il est fait appel à plusieurs souris cancéreuses mais les différents liquides d'ascite ne sont jamais mélangés.

La technique de la greffe a été adaptée par dilution adéquate de façon à créer une maladie évoluant sensiblement dans le même temps que l'hépatome ascitique du rat ce qui nous a permis de pratiquer nos essais pharmacodynamiques les mêmes jours chez le rat Wistar et la souris Swiss. L'étude de l'influence de l'espèce sur les réponses pharmacodynamiques était ainsi rendue possible.

La dilution est pratiquée dans le soluté isotonique de chlorure de sodium de façon à pouvoir injecter sous un volume de 0,25 à 0,5 ml, trois à six millions de cellules cancéreuses par souris, le nombre de cellules étant déterminé exactement par comptage à la cellule de Malassez.

Dans ces conditions et en utilisant au début de nos essais un liquide d'ascite ponctionné sur une souris cancéreuse provenant du centre anticancéreux de Villejuif, nous avons obtenu un pourcentage de prises constamment égal à cent. La mortalité des animaux s'est toujours située entre le quatorzième et le dix-huitième jour consécutif à la greffe et ce, pendant toute la durée de nos essais, soit plusieurs années.

L'examen de l'évolution pondérale des animaux sains et cancéreux (Tableau n° 4) montre un accroissement pondéral significatif chez les souris atteintes du sarcome d'Ehrlich et ce, dès le deuxième jour consécutif à la greffe.

Le diagnostic clinique de la maladie, basé sur l'observation du gonflement abdominal, est possible dès le troisième jour. Le prélèvement subtotal du liquide d'ascite (après laparatomie) ramène le poids des animaux cancéreux au niveau de celui des souris Swiss témoins, du moins pendant les huit premiers jours de la maladie. Les différences pondérales observées ne reflètent donc que la présence d'ascite, résultats rejoignant ceux de CARRAZ et coll. (1960) et de BERIEL (1970). Au-delà des huit jours l'évolution pondérale des animaux malades se ralentit malgré l'importante augmentation du volume de l'ascite ; il y a alors amaigrissement progressif des souris Swiss Ehrlich, amaigrissement qui est partiellement masqué par le gonflement abdominal dû à la présence le quatorzième jour de 15 à 16 ml d'ascite par souris.

Même au stade terminal le comportement des animaux malades n'est pas profondément modifié : on observe seulement une « sédation ». La mort semble survenir plus par blocage mécanique du diaphragme que par cachexie ou atteinte d'organes vitaux (BERIEL, 1970).

Au stade ultime de l'évolution de la maladie le liquide d'ascite est très fluide, translucide, de couleur jaune ambré, contrastant avec l'aspect qu'il présente au cours de la première semaine : c'est alors un liquide blanc laiteux, opaque, plus ou moins épais, parfois même très visqueux.

Si l'examen macroscopique des principaux organes ne permet pas de différencier l'animal sain du cancéreux, les

poids relatifs des organes révèlent par contre le huitième jour après la greffe une légère hypertrophie hépatique (augmentation pondérale de 10,5 p. 100) et une splénomégalie notable (35 p. 100) chez la souris malade. (Tableau n° 5).

Les caractères cytologiques de la lignée diploïde de Lettre, étudiés par BERIEL (1970) permettent de conclure à la constance de la souche malgré des transferts répartis sur plusieurs années.

Leucémie L 1210

La transmission hebdomadaire de la leucémie L 1210 est réalisée sur des souris DBA_2 à l'aide d'une dilution de liquide d'ascite péritonéale prélevé sur une souris greffée la semaine précédente ou, très exceptionnellement en l'absence d'ascite, au moyen d'un broyat de rate.

L'examen microscopique du liquide d'ascite permet de différencier, au sein de nombreuses cellules sanguines, de grosses cellules à inclusions (cellules leucémiques) qui sont comptées en cellule de Malassez. La dilution est faite dans une solution de Locke de façon à pouvoir injecter sous le volume de 0,25 à 0,5 ml, par voie intrapéritonéale, 1 à 2. 10^5 cellules leucémiques par souris. Les animaux reçoivent donc tous un nombre identique de cellules, les travaux de LAW (1949) et nos propres observations montrant que la survie est rigoureusement parallèle à la quantité de cellules présentes dans l'inoculum. Ceci nous a permis de standardiser nos essais en pratiquant les déterminations pharmacodynamiques chez les souris leucémiques les mêmes jours que chez le rat porteur de la tumeur de Zajdela et que chez la souris Swiss atteinte de la tumeur d'Ehrlich.

Dans nos conditions techniques la prise de la greffe est constante et la mort survient toujours huit à neuf jours après la greffe, caractéristiques qui n'ont jamais varié pendant la durée de nos expérimentations.

Le diagnostic précoce est pratiqué en recherchant microscopiquement la présence de cellules leucémiques dans la cavité abdominale ou en notant l'hypertrophie de la rate. Le plus souvent, le diagnostic a été différé jusqu'au

stade ultime de la maladie, l'autopsie confirmant la réalité de la leucémie.

Dès le quatrième jour après la greffe, on relève une splénomégalie chez la souris leucémique (augmentation pondérale de 21,2 p. 100) ; cette augmentation est de 62,4 p. 100 le sixième jour et atteint 112 p. 100 le huitième jour. L'hypertrophie hépatique ne se manifeste qu'à partir du sixième jour (augmentation pondérale de 12,6 p. 100) mais atteint 32,8 p. 100 le huitième jour. (Tableau n° 5).

L'évolution pondérale des animaux sains et cancéreux est pratiquement identique (Tableau n° 4). L'apparition d'ascite est inconstante bien que fréquente et toujours très tardive. Le liquide d'ascite présente un aspect très nettement hémorragique et une couleur rouge foncé.

EVOLUTION PONDERALE DES ANIMAUX SAINS ET CANCEREUX

poids corporels en grammes

JOURS APRES GREFFE	SOURIS SWISS		SOURIS DBA 2		RATS WISTAR	
	TEMOINS	EHRLICH	TEMOINS	L 1210	TEMOINS	ZAJDELA
1	26,67 ± 0,46	26,63 ± 0,36	23,29 ± 0,39	22,75 ± 0,39	128,82 ± 2,75	129,09 ± 2,86
2	26,68 ± 0,44	27,65 ± 0,44	24,03 ± 0,26	23,55 ± 0,49	133,05 ± 3,43	134,50 ± 2,96
3	26,72 ± 0,55	28,69 ± 0,51	24,20 ± 0,26	23,74 ± 0,26	140,75 ± 2,65	142,72 ± 2,13
4	26,95 ± 0,62	29,99 ± 0,53	24,23 ± 0,35	24,11 ± 0,43	146,90 ± 3,67	151,94 ± 2,95
5	27,31 ± 0,26	31,06 ± 0,53	24,44 ± 0,25	24,85 ± 0,38	150,05 ± 4,56	155,44 ± 3,22
6	27,86 ± 0,27	31,91 ± 0,41	24,60 ± 0,27	25,02 ± 0,31	154,97 ± 3,94	157,64 ± 3,20
7	28,05 ± 0,52	32,22 ± 0,58	24,77 ± 0,35	25,29 ± 0,38	158,46 ± 2,54	163,18 ± 2,31
8	28,67 ± 0,28	32,71 ± 0,47	24,81 ± 0,40	25,57 ± 0,46	162,80 ± 3,76	170,74 ± 2,95
10	28,97 ± 0,34	33,16 ± 0,42			169,74 ± 3,44	177,88 ± 3,18
12	29,18 ± 0,29	33,86 ± 0,51			173,20 ± 3,26	180,84 ± 3,32
14	29,58 ± 0,39	34,59 ± 0,48				

TABLEAU N° 4

	SOURIS SWISS			SOURIS DBA 2		RATS WISTAR		
	TEMOINS	EHRLICH 8e Jour	EHRLICH 8e Jour Ponctionnées	TEMOINS	L 1210 8e Jour	TEMOINS	ZAJDELA 8e Jour	ZAJDELA 8e Jour Ponctionnés
FOIE	5,585 ± 0,156	5,438 ± 0,123	6,172 ± 0,132	5,578 ± 0,101	7,406 ± 0,194	4,474 ± 0,319	3,269 ± 0,144	4,389 ± 0,194
RATE	0,591 ± 0,088	0,709 ± 0,046	0,798 ± 0,064	0,557 ± 0,044	1,181 ± 0,117	0,333 ± 0,047	0,417 ± 0,043	0,563 ± 0,066
REINS	1,710 ± 0,106	1,392 ± 0,047	1,620 ± 0,056	1,579 ± 0,050	1,435 ± 0,059	0,826 ± 0,031	0,715 ± 0,034	0,960 ± 0,064
ENCEPHALE	1,613 ± 0,117	1,422 ± 0,083	1,583 ± 0,096	1,678 ± 0,032	1,620 ± 0,064	1,012 ± 0,073	0,888 ± 0,072	1,195 ± 0,111
SURRENALES						0,044 ± 0,008	0,062 ± 0,012	0,085 ± 0,018

POIDS DES PRINCIPAUX ORGANES
LE 8e JOUR APRES LA GREFFE

TABLEAU N° 5

CHAPITRE III

Caractéristiques des essais pharmacodynamiques

Nous préciserons dans ce chapitre les conditions d'hébergement et le protocole des essais pharmacodynamiques que nous nous sommes efforcé de standardiser au maximum pour réduire les facteurs de variation de l'activité médicamenteuse définis dans la première partie de cette thèse et n'avoir à considérer que ceux dus à l'espèce, à la race et à l'état pathologique d'animaux de même âge et de même sexe.

Dès leur réception et avant toute transmission de la maladie, les animaux séjournent pendant une durée d'au moins huit jours dans l'animalerie climatisée du laboratoire, à la température ambiante constante de 20° C, le degré hygrométrique de l'air étant également contrôlé (50 à 60 % d'humidité relative).

Les rats sont hébergés par 10 en cages métalliques à lavage automatique, les souris sont regroupées par 20 en cage Makrolon sur une litière de copeaux de sapin renouvelée tous les deux jours. L'alimentation standard UAR est identique pour rats et souris avant ou après la transmission de la maladie, l'eau de boisson étant dispensée à volonté par abreuvoirs automatiques.

Avant la greffe les animaux d'une même espèce et d'une même race sont pesés et répartis en deux lots homogènes. Après la greffe et jusqu'à l'essai pharmacodynamique, voire même ultérieurement si celui-ci n'entraîne pas la mort des animaux, les conditions décrites ci-dessus ne varient pas.

Les animaux cancéreux sont en général conservés après les essais afin de suivre l'évolution de la maladie éventuellement modifiée par les administrations de psychotropes et surtout pour préciser ou confirmer le diagnostic.

Les essais ont généralement lieu à température constante de 20° (sauf quelques cas particuliers qui sont précisés). Ne pouvant éliminer l'influence des rythmes biologiques, nous réalisons les essais le même jour, sur des lots comprenant un nombre identique de souris Swiss et DBA_2 saines et cancéreuses. Dans la mesure du possible les rats Wistar sains et cancéreux sont étudiés le même jour que les souris.

Le plus généralement les essais sont pratiqués au stade le plus précoce de la maladie susceptible d'entraîner des modifications significatives dans les réponses pharmacologiques aux psychotropes. La première phase de notre travail a donc consisté à déterminer ce stade pour les 3 cancers expérimentaux. Compte tenu des modalités des greffes nous avons pu retenir les quatrième, cinquième et sixième jours après la transmission du cancer. Les animaux présentent alors un état général encore très bon, un comportement qui nous semble normal et leur consommation de nourriture est identique à celle des animaux sains correspondants.

Toutes les injections de substances douées d'activité pharmacodynamique sont réalisées sous le volume de 0,5 ml pour 20 grammes de poids corporel chez les souris et de 1 ml pour 100 g chez les rats, les solutions médicamenteuses sont faites dans le soluté isotonique de chlorure de sodium ; les injections intraveineuses durent 10 secondes, sans réchauffement préalable des animaux.

Dans le cas particulier de la souris Swiss cancéreuse qui, du fait de son ascite, pèse beaucoup plus lourd que les témoins, nous rectifions le volume qui doit lui être administré pour le rapporter au poids corporel réel. Pour ce faire, nous déterminons par pesées différentielles sur des lots de témoins et de cancéreuses le poids moyen de l'ascite que nous défalquons individuellement du poids global de chaque souris ascitique.

Soit :

Pc = le poids global d'un lot de 25 souris cancéreuses.
Pt = le poids global d'un lot de 25 souris saines

le poids moyen d'ascite par souris cancéreuse est égal à :

$$\frac{Pc - Pt}{25}$$

Les souris cancéreuses étant pesées individuellement (pt), le volume de solution médicamenteuse devant leur être administré est calculé sur la base d'un poids corporel égal à :

$$pt - \frac{Pc - Pt}{25}$$

Chaque animal sain ou cancéreux n'est utilisé qu'une seule fois afin d'éviter tout phénomène d'induction enzymatique ou de tolérance acquise.

Les essais sont pratiqués sur des animaux non à jeun, l'incidence du jeûne étant reconnue freiner le processus de cancérisation.

Le tableau n° 6 schématise le protocole expérimental des essais de pharmacodynamie réalisés sur les animaux sains et cancéreux.

ESPECE	SOURIS	SOURIS	RAT
RACE	SWISS NMRI.	DBA_2	WISTAR AF.
SEXE	MALE	MALE	MALE
AGE en SEMAINES	5 _ 10	5 _ 10	5 _ 8
CANCER	TUMEUR ASCITIQUE D' EHRLICH	LEUCEMIE L 1210	HEPATOME ASCITIQUE DE ZAJDELA
SREFFE CANCEREUSE I.P.	3 à 6 x 10^6 cellules	1 à 2 x 10^5 cellules	0,5 ml ascite pure
SURVIE en JOURS des ANIMAUX CANCEREUX	14 _ 18	9	12 _ 14
JOURS DES ESSAIS : (jours après la greffe)	4^e _ 5^e _ 6^e		*
TEMPERATURE DES ESSAIS :	20° ± 1		*
VOLUMES INJECTES :	SOURIS 0,5 ml / 20 g (chez la souris Ehrlich déduction faite du poids moyen de l'ascite)		*
	RAT 1 ml / 100 g		
DUREE INJECTION INTRAVEINEUSE :	10 secondes		*
TOUS LES ESSAIS SONT PRATIQUES SUR DES ANIMAUX NON A JEUN			
	* = sauf mention contraire		

PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES ANIMAUX ET DES ESSAIS

TABLEAU N° 6

TROISIÈME PARTIE

DÉPRESSEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

CHAPITRE PREMIER

Anesthésiques généraux volatils

Les effets narcotiques de trois anesthésiques généraux volatils : **éther anesthésique, chloroforme anesthésique et halothane** ont été étudiés en plaçant les animaux, rats ou souris, dans une atmosphère saturée de vapeurs anesthésiques et en déterminant le temps pendant lequel leur réflexe de posture était aboli.

Le protocole utilisé s'inspire de ceux décrits par MENSCH et DE JONGH (1959), BOISSIER et PAGNY (1960).

Les animaux sont introduits dans un dessicateur à vide sous la plaque perforée duquel un tampon d'ouate de cellulose (carré de 25 cm²) est imbibé uniformément de l'anesthésique à raison de 5 ml pour l'éther et le chloroforme et de 2,5 ml pour l'halothane.

La durée de l'exposition à l'atmosphère anesthésique était à l'origine de 5 minutes pour les trois produits, mais la toxicité de l'halothane nous a amené à la réduire à 3 minutes pour ce dernier.

Afin de limiter la toxicité du chloroforme et de l'halothane, les expérimentations avec ces deux anesthésiques sont faites en circuit ouvert, le « robinet à vide » du dessicateur permettant la communication avec l'atmosphère extérieure ; dans le cas de l'éther par contre, les expérimentations sont réalisées en circuit fermé.

Chaque essai est effectué sur des groupes de 4 souris (Swiss, Swiss Ehrlich, DBA$_2$ et DBA$_2$ L 1210) placées ensemble dans un dessicateur de 1,250 litre et sur des couples de rats (Wistar et Wistar Zajdela) placés dans un dessicateur de 2,5 litres.

Devant la difficulté de déterminer avec précision l'apparition du sommeil lorsque les animaux sont dans le dessicateur, nous avons simplement mesuré le temps nécessaire à la réapparition du réflexe de posture après retour en atmosphère normale à la température constante de 20° C.

Les résultats exprimés sous forme de durée moyenne de sommeil déterminée sur des groupes de 25 animaux sains ou cancéreux sont rapportés dans les tableaux 7 à 12 et illustrés par les graphiques 3 à 8.

Les trois cancers expérimentaux augmentent l'activité des trois anesthésiques et ce d'autant plus intensément que le temps écoulé depuis la greffe est plus long.

Pour un même cancer et pour des temps identiques après la greffe, les pourcentages d'augmentation des temps de sommeil sont très voisins quel que soit l'anesthésique utilisé.

L'exaltation, par l'état cancéreux, du pouvoir narcotique des anesthésiques généraux volatils est d'autant plus significative que, la phase d'excitation pré-anesthésique étant toujours moins nette chez les animaux malades, l'absorption pulmonaire est moindre chez ceux-ci, entachant les résultats d'une erreur par défaut.

Précisons dès maintenant, nous y reviendrons ultérieurement, que la ponction aseptique subtotale du liquide d'ascite, le huitième jour après la greffe est sans influence sur la durée du sommeil des animaux cancéreux (Tableaux n^{os} 7, 8, 9 - Graphiques n^{os} 3, 5, 7).

Si le rat paraît a priori plus sensible que la souris aux trois anesthésiques généraux volatils, il est difficile d'accorder aux variations observées une réelle signification en raison des caractéristiques différentes des dynamiques respiratoires entraînant des absorptions pulmonaires inégales. Nos observations s'accordent néanmoins avec celles de GHOSH et coll. (1962) qui, déterminant les rapports doses toxiques doses actives de l'éther, du chloroforme et de l'halotane chez la souris et le rat, (3,6 - 2,8 - 2,4 chez la souris et 2,8 - 1,6 et 2,2 chez le rat) constatent une plus grande sensibilité du rat aux trois anesthésiques généraux.

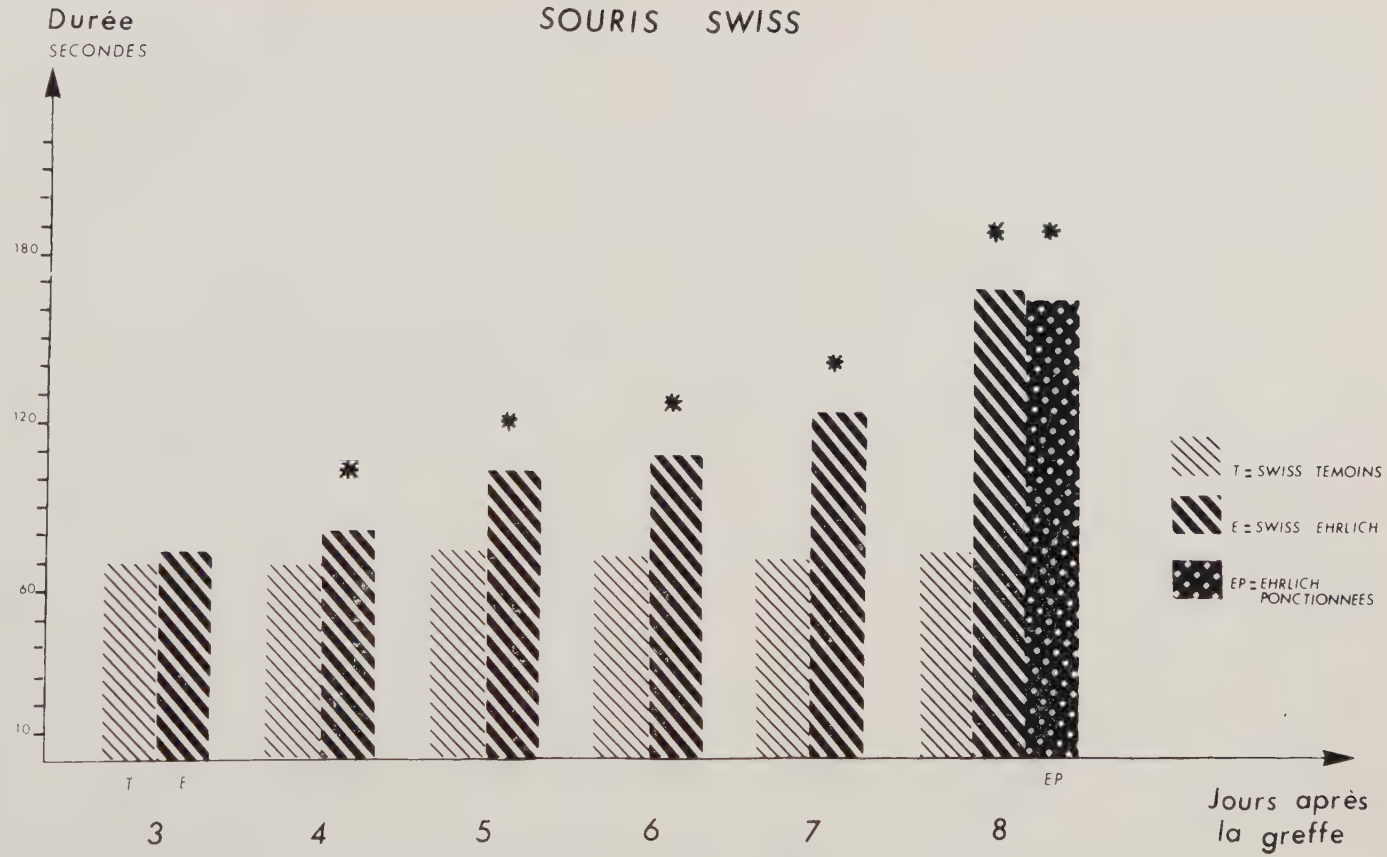
ETHER	DUREE DU SOMMEIL EN SECONDES			AUGMENTATION %	SOMMEIL EN SECONDES		AUGMENTATION %
JOURS APRES LA GREFFE	Souris Swiss	Souris Swiss Ehrlich	Souris Swiss Ehrlich Ponctionnées	DE LA DUREE DU SOMMEIL	Souris Dba_2	Souris Dba_2 L 1210	DE LA DUREE DU SOMMEIL
3	70 ± 4,3	74 ± 5,1		5,7	140 ± 6,3	139 ± 6,4	0
4	70 ± 2,3	81 * ± 3		15,7	139 ± 4,8	146 ± 4,3	5,2
5	73 ± 3	102 * ± 4,5		39,7	138 ± 6	160 ± 6,2	15,8 *
6	72 ± 3	108 * ± 3,7		50	136 ± 5,4	174 ± 4,9	28,2 *
7	71 ± 3	124 * ± 5,6		74,6	135 ± 6,3	214 ± 7	58,5 *
8	73 ± 3,7	168 * ± 5,6	165 * ± 3,8	129,8 NP 125,1 P			

* $p < 0,001$ par rapport aux témoins sains

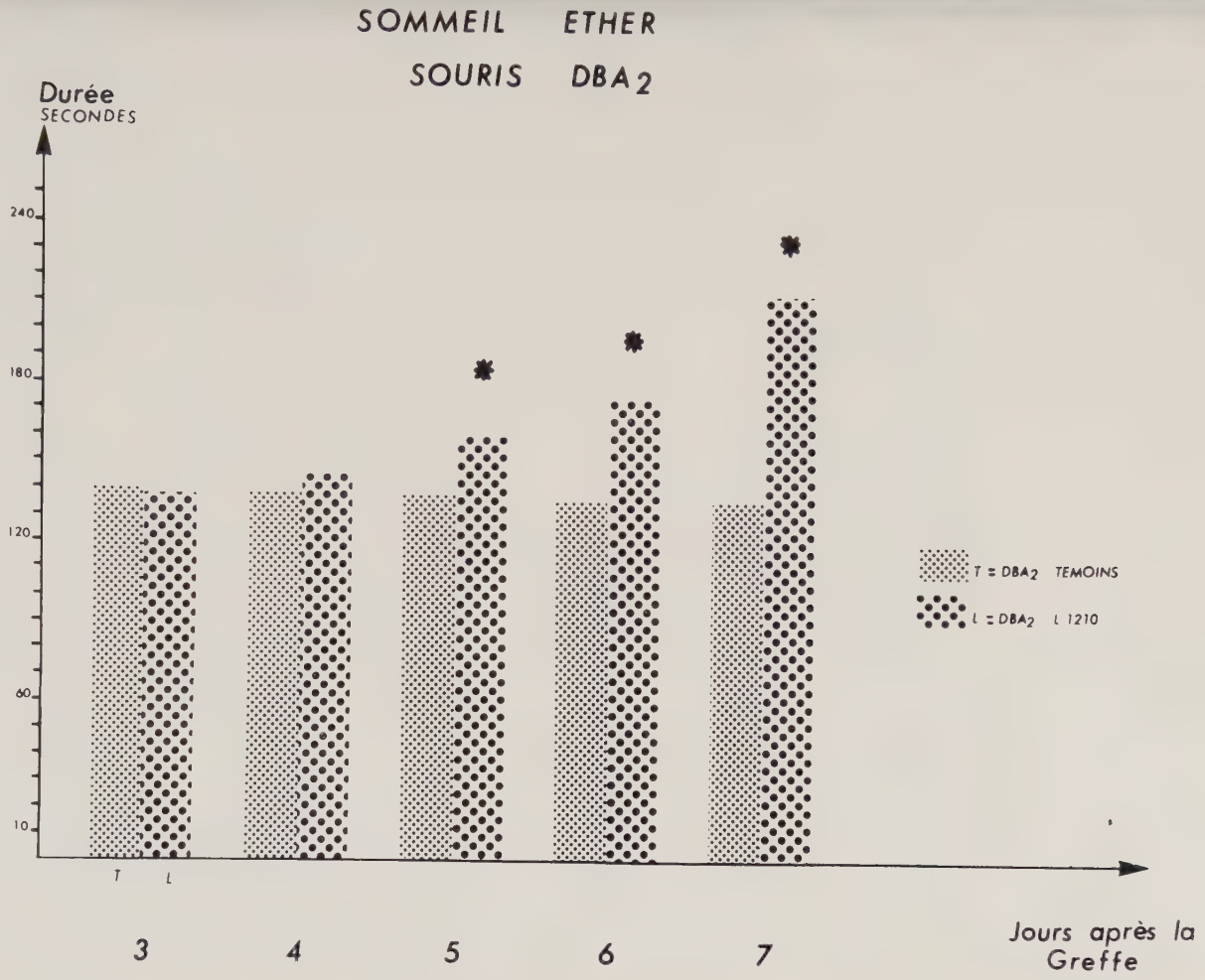
TABLEAU N° 7

SOMMEIL ETHER

SOURIS SWISS



GRAPHIQUE N° 3

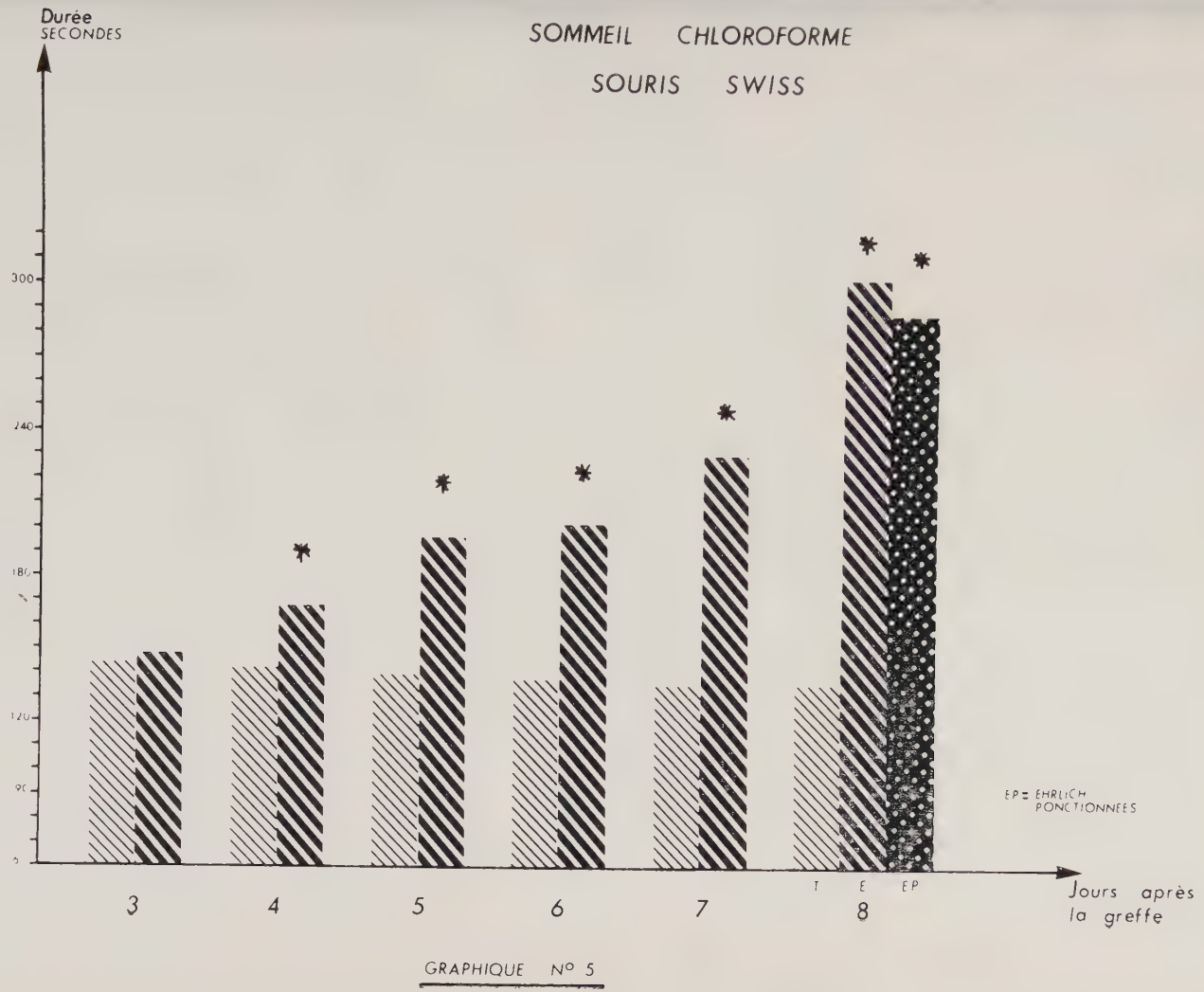


GRAPHIQUE N° 4

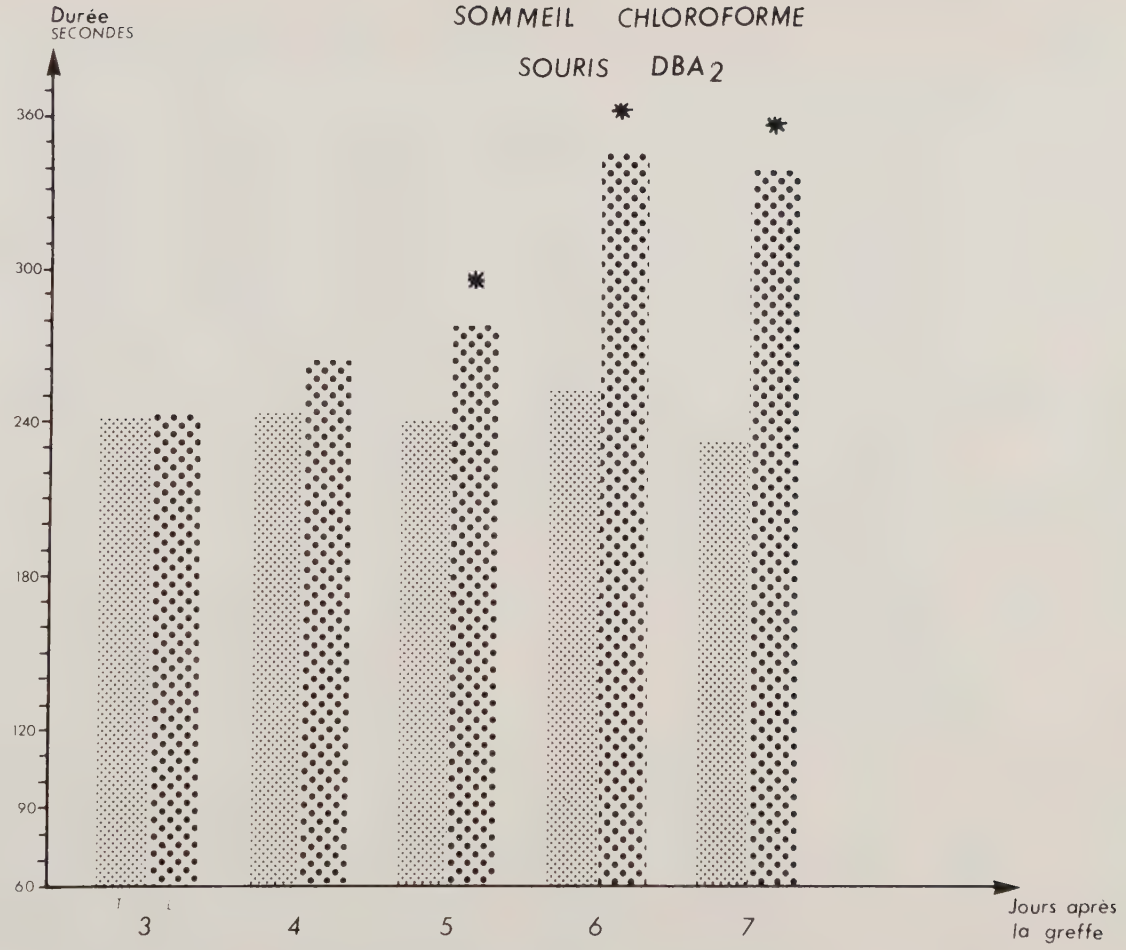
CHCL3	DUREE DU SOMMEIL EN SECONDES			AUGMENTATION %	SOMMEIL EN SECONDES		AUGMENTATION %
JOURS APRES LA GREFFE	Souris Swiss	Souris Swiss Ehrlich	Souris Swiss Ehrlich Ponctionnées	DE LA DUREE DU SOMMEIL	Souris Dba2	Souris Dba2 L 1210	DE LA DUREE DU SOMMEIL
3	144 ± 2,8	148 ± 3,6		2,8	242 ± 4,7	243 ± 4,8	0,6
4	142 ± 6,5	168 * ± 4,5		18,3	244 ± 5,4	265 ± 6,7	8,6
5	140 ± 5	196 * ± 6,3		40	240 ± 7,2	278 * ±11,6	15,7
6	138 ± 5,5	202 * ± 5,1		46,4	252 ± 5,7	347 * ± 7,1	37,8
7	136 ± 5,4	231 * ± 5,7		69,2	234 ±10,2	340 * ±10,9	45
8	136 ± 4,7	303 * ±10,5	289 * ± 7,8	122,5 NP 112,8 P			

* $p < 0,001$ par rapport aux témoins sains

TABLEAU N° 8



GRAPHIQUE N° 5



GRAPHIQUE N° 6

ETHER	DUREE DU SOMMEIL EN SECONDES			AUGMENTATION %
JOURS APRES GREFFE	Rats Wistar	Rats Wistar Zajdela	Rats Wistar Zajdela Ponctionnés	
1	272 ±13,9	269 ± 9,2		0
2	266 ±15,3	273,5 ±10,2		2,8
3	268 ±17,2	287 ± 7,4		7,1
4	268 ±17,4	317 ⊕ ±12,8		18,3
5	271 ±15,5	408 ✱ ± 6		50,5
6	274 ±16,4	469 ✱ ±10,8		71,2
7	270 ±13,9	485 ✱ ± 9,5		79,6
8	272 ± 5,4	493 ✱ ± 8,9	485 ✱ ±12,5	81,3 NP 78,3 P

✱ $p < 0,001$ par rapport aux témoins sains
⊕ $p = 0,01$

TABLEAU N° 9

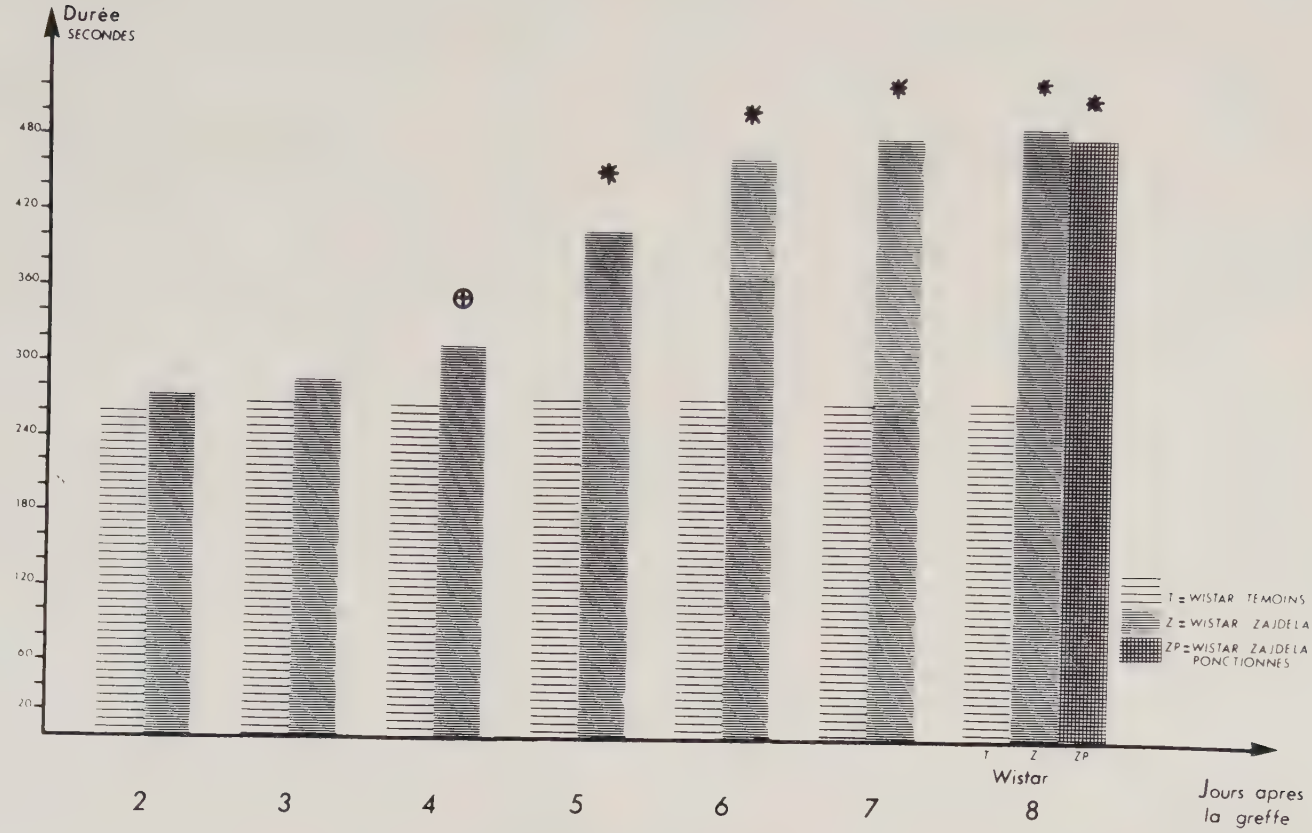
TABLEAU N° 10

	ETHER		CHCL3	
	Rats Wistar	Rats Wistar ZAJDELA 6e Jour	Rats Wistar	Rats Wistar ZAJDELA 6e Jour
NOMBRE ANIMAUX	20	20	20	20
POURCENTAGE SOMMEIL	100	100	100	100
POURCENTAGE MORTALITE	0	0	10	30
DUREE DU SOMMEIL (secondes)	210 ±10,5	358 ± 12,5 *	325 ± 9,1	540 ± 22,9 *
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		70,5		66,2

* $p < 0,001$ par rapport aux témoins sains

SOMMEIL ETHER

RATS WISTAR



GRAPHIQUE N° 7

HALOTHANE 2,5 ml Exposition : 5 mn	Souris Swiss	Souris Swiss Ehrlich 6e Jour	Souris Dba2	Souris Dba2 L 1210 6e Jour	Rats Wistar	Rats Wistar Zajdela 6e Jour
NOMBRE ANIMAUX	25	25	25	25	20	20
POURCENTAGE SOMMEIL	100	100	100	100	100	100
POURCENTAGE MORTALITE	0	24	56	84	50	70
DUREE DU SOMMEIL (secondes)	119 ±10,6	222 ±13,9 *	129 ± 7,2	175 ± 8,6 *	125 ± 8,2	212 ±15,3 *
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		86		35,5		69,4

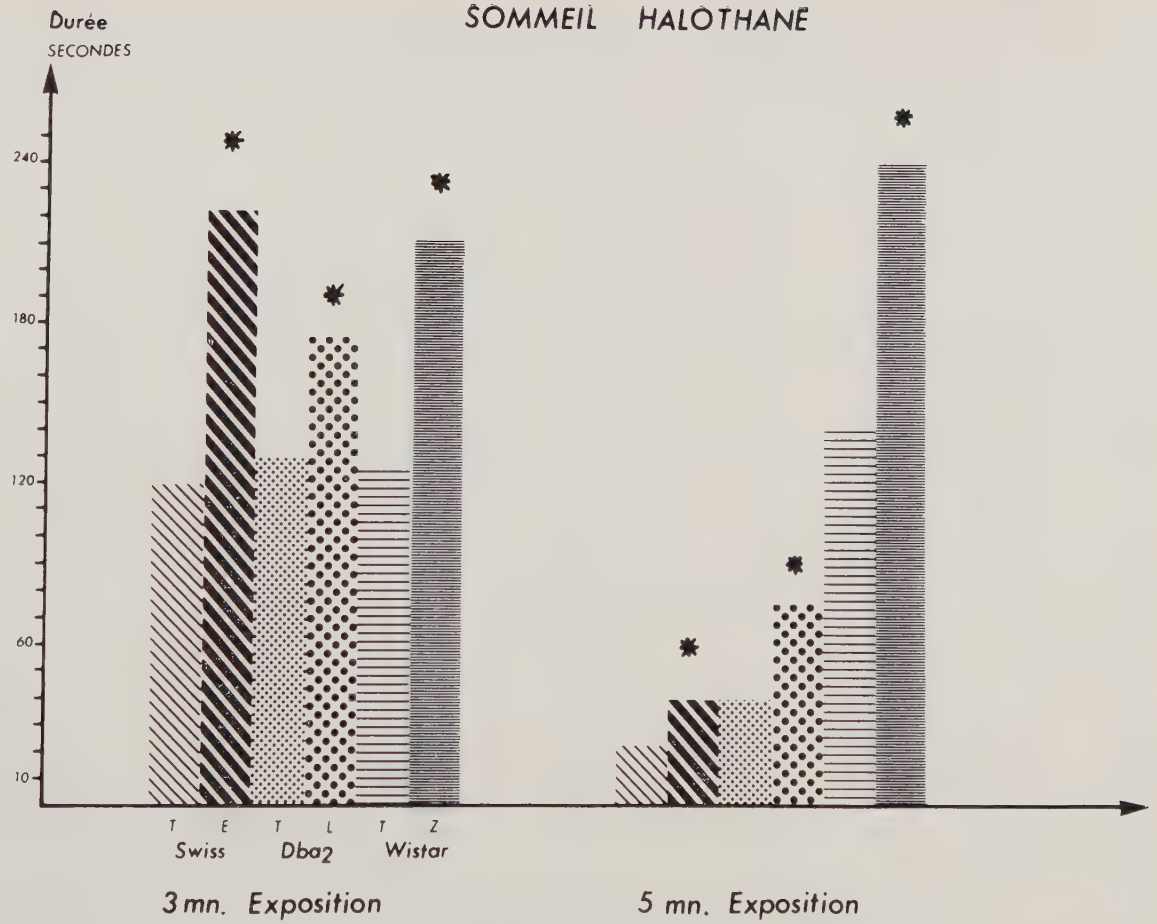
* $p < 0,001$ par rapport aux témoins sains

TABLEAU N° 11

HALOTHANE 2,5 ml Exposition : 3 mn	Souris Swiss	Souris Swiss Ehrlich 6e Jour	Souris Dba2	Souris Dba2 L 1210 6e Jour	Rats Wistar	Rats Wistar Zajdela 6e Jour
NOMBRE ANIMAUX	20	20	20	20	20	20
POURCENTAGE SOMMEIL	100	100	100	100	100	100
POURCENTAGE MORTALITE	0	20	0	45	0	55
DUREE DU SOMMEIL (sec.)	22 ± 1,7	39 ± 1,9 *	39 ± 4,1	75 ± 4 *	140 ± 6,7	241 ± 9,7 *
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		77		92		72

* $p < 0{,}001$ par rapport aux témoins sains

TABLEAU N° 12



GRAPHIQUE N° 8

CHAPITRE II

Barbituriques

La classification pharmacologique des barbituriques est généralement fondée sur la durée de leur action hypnotique, cette durée reflétant les mécanismes de dégradation et d'excrétion qu'ils subissent dans l'organisme.

D'après RICHARDS et coll. (1956), GOODMAN et GILMAN (1958-1965), MORRIS (1963), on peut distinguer :

1) *des barbituriques à durée d'action ultra-courte*

par redistribution dans les tissus riches en lipides et catabolisme hépatique intense :

— penthiobarbital — hexobarbital — thialbarbital — thiamytal.

2) *des barbituriques de courte durée d'action*

par suite d'une dégradation hépatique prédominante :

— allobarbital — amobarbital — hexéthral — pentobarbital — probarbital — sécobarbital.

3) *des barbituriques à durée d'action moyenne*

partiellement dégradés au niveau du foie et partiellement éliminés en nature par les reins :

— aprobarbital — buttalylonal — butéthal — cyclobarbital — méphobarbital — phénobarbital — vinbarbital.

4) *des barbituriques de longue durée d'action*

donnant lieu à une élimination rénale en nature :

— barbital.

Nous avons choisi d'effectuer nos essais avec :

— le **penthiobarbital** et l'**hexobarbital** représentants de la première catégorie ;

— le **pentobarbital** appartenant au deuxième groupe ;

— enfin le **barbital** non catabolisé dans l'organisme.

A l'aide de diverses techniques appliquées chez le rat : intoxication au tétrachlorure de carbone, hépatectomie partielle, anastomose porto-cave (fistule d'Eck), réduisant notablement l'irrigation du foie, SHIDEMAN et coll. (1947) observaient une augmentation significative de la durée de la narcose au penthiobarbital et au pentobarbital, démontrant ainsi, le catabolisme hépatique de ces barbituriques chez cette espèce animale. Dans ces expériences, les caractéristiques du sommeil au barbital n'étaient pas modifiées.

Ultérieurement, BRODIE et coll. (1950-1953), TAYLOR et coll. (1952) et SHIDEMAN et coll. (1953) faisaient des observations analogues sur d'autres espèces animales et démontraient, en outre, que le penthiobarbital est catabolisé lentement mais stocké dans des proportions importantes dans les graisses de réserve. On pensait alors que sa large diffusion dans les lipides rendait compte de la fugacité d'action de ce thiobarbiturique. En fait, GOLDSTEIN et ARONOW (1960), PRICE et coll. (1960) ayant montré que le stockage dans les lipides intervenait tardivement, on tend actuellement à rapporter la rapidité d'action du penthiobarbital à une pénétration cérébrale très précoce due à sa lipophilie élevée et la fugacité de ses effets à une re-captation tissulaire importante responsable d'une déplétion cérébrale accélérée.

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude du métabolisme des barbituriques ; HIRTZ les a rapportés en 1968.

Contrairement au penthiobarbital, à l'hexobarbital et au pentobarbital qui traversent facilement la barrière hémato-encéphalique et sont plus ou moins rapidement métabolisés par le foie, le barbital ne pénètre que très lentement dans les cellules cérébrales ; ne subissant pratiquement pas de biotransformation hépatique, il est excrété en nature par les reins, à l'instar des barbituriqes dont la chaîne latérale alkyle comporte moins de trois atomes de carbone (MAYNERT et VAN DYKE, 1949), (RAVENTOS, 1954), (RICHARDS et coll., 1956), (BUCHEL et coll., 1972).

a) ETUDE DES VARIATIONS DE L'EFFET HYPNOTIQUE EN RAPPORT AVEC L'ETAT CANCEREUX, L'ESPECE ET LA RACE DES ANIMAUX.

Les produits sont administrés par voie intraveineuse en solution dans le soluté isotonique de chlorure de sodium à des lots de 25 souris saines et cancéreuses des deux races et à des lots de 15 rats sains ou cancéreux.

Les barbituriques sont employés sous forme de sel sodique et les doses sont exprimées en poids de ce sel.

Les injections sont pratiquées dans une veine caudale, en 10 secondes, sous le volume de 0,5 ml pour 20 grammes de poids corporel chez la souris et de 1 ml pour 100 grammes chez le rat.

Le sommeil étant défini par la perte du réflexe de posture, c'est-à-dire l'impossibilité pour l'animal placé en décubitus dorsal ou latéral de se remettre sur ses pattes, nous déterminons individuellement le temps d'endormissement et la durée du sommeil à la température constante de 20° C, la fin du sommeil se traduisant par le premier redressement de l'animal.

Penthiobarbital sodique

Le barbiturique est dissous dans le soluté isotonique de chlorure de sodium à raison de 0,8 - 1,2 ou 1,6 p. 1000 chez la souris et de 2 - 3 ou 4 p. 1000 chez le rat, concentrations correspondant respectivement aux doses de 20 - 30 et 40 mg/kg de penthiobarbital sodique expérimentées le cinquième jour après la greffe.

La dose la plus élevée s'étant révélée hypnotique pour la totalité des animaux sains et cancéreux des différents lots, nous l'avons retenue pour effectuer les essais des 3e, 4e et 6e jours après la greffe.

Les résultats obtenus sont reportés dans les tableaux 13 à 18 et les graphiques 9 à 11.

Les trois cancers expérimentaux augmentent l'activité anesthésique du penthiobarbital. Pour un même cancer et lorsque s'est écoulé un même nombre de jours après la greffe, l'exacerbation du pouvoir hypnotique est sensible-

ment constante quelle que soit la dose de penthiobarbital administrée.

Ainsi cinq jours après la greffe les pourcentages d'augmentation de la durée du sommeil sont respectivement de :

82 - 89 et 114 chez la souris Swiss Ehrlich
84 - 62 et 73 chez la souris DBA_2 L 1210
115-126 et 138 chez le rat Wistar Zajdela

pour des doses de penthiobarbital de 20-30 et 40 mg/kg.

Cette dernière dose entraîne une mortalité de 20 p. 100 chez le rat Wistar Zajdela le cinquième jour après la greffe et de 60 p. 100 le sixième jour. Alors que la mortalité atteint 20 p. 100 le sixième jour après la greffe chez la souris DBA_2 L 1210, elle reste nulle chez la souris Swiss Ehrlich.

Les variations induites par l'état cancéreux s'amplifient en même temps qu'évolue le cancer ; elles sont hautement significatives dès le quatrième jour consécutif à la greffe. Ces résultats confirment ceux précédemment obtenus avec les anesthésiques généraux volatils et justifient le choix que nous avons fait d'effectuer la plupart des recherches les quatrième, cinquième ou sixième jours après la transmission du cancer.

Quelle que soit la dose de barbiturique mise en œuvre, le rat Wistar est plus sensible au penthiobarbital que les deux races de souris.

La souris DBA_2 se montre moins sensible à l'action du penthiobarbital que la souris Swiss. Ainsi la dose de 20 mg/kg provoque un sommeil de 65 secondes chez 100 p. 100 de souris Swiss et de 48 secondes chez seulement 60 p. 100 des souris DBA_2. Pour la dose de 30 mg/kg ces chiffres deviennent respectivement 145 secondes chez 100 p. 100 des souris Swiss et 96 secondes chez 80 p. 100 des souris DBA_2. Ces différences, hautement significatives, entre les deux races de souris deviennent beaucoup moins nettes à la dose de 40 mg/kg.

PENTHIOBARBITAL SODIQUE 20 mg/Kg I.V. 10 sec.	Souris Swiss	Souris Swiss Ehrlich 5e Jour	Souris Dba_2	Souris Dba_2 L 1210 5e Jour	Rats Wistar	Rats Wistar Zajdela 5e Jour
NOMBRE D'ANIMAUX	25	25	25	25	15	15
POURCENTAGE DE SOMMEIL	100	100	60	100	100	100
TEMPS ENDORMISSEMENT Secondes	0	0	0	0	0	0
DUREE DU SOMMEIL Secondes	65,4 ± 5,8	119,2 * ± 9,15	48,3 ± 6,9	88,8 * ± 4,3	300 ± 9,5	644 * ± 20
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		82,3		83,7		114,7

* $p < 0.001$ par rapport aux témoins sains

TABLEAU N° 13

PENTHIOBARBITAL SODIQUE 30 mg / Kg i.V. 10 sec.	Souris Swiss	Souris Swiss Ehrlich 5e Jour	Souris Dba_2	Souris Dba_2 L 1210 5e Jour	Rats Wistar	Rats Wistar Zajdela 5e Jour
NOMBRE ANIMAUX	25	25	25	25	15	15
POURCENTAGE SOMMEIL	100	100	80	100	100	100
TEMPS ENDORMISSEMENT (sec)	0	0	0	0	0	0
DUREE DU SOMMEIL (sec)	145,4 ± 7,2	288,8 ± 22,6 *	95,7 ± 4,5	155,4 ± 8,7 *	623,3 ± 18,1	1407,3 ± 74,7 *
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		98,6		62,3		125,8

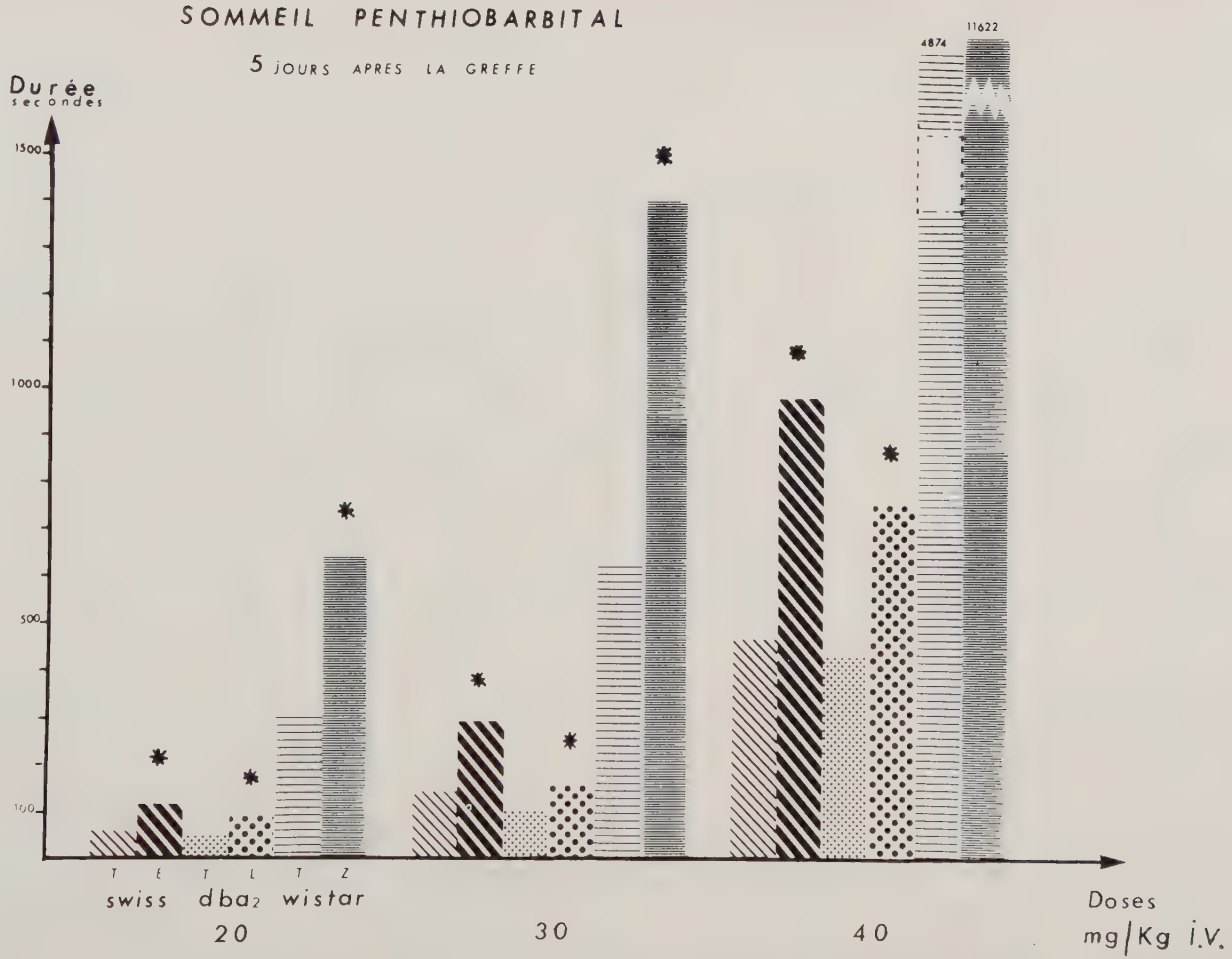
* $p < 0,001$ par rapport aux témoins sains

TABLEAU N° 14

PENTHIOBARBITAL SODIQUE 40 mg/Kg I.V. 10 sec.	Souris Swiss	Souris Swiss Ehrlich 5e Jour	Souris Dba_2	Souris Dba_2 L 1210 5e Jour	Rats Wistar	Rats Wistar Zajdela 5e Jour
NOMBRE ANIMAUX	25	25	25	25	15	15
POURCENTAGE SOMMEIL	100	100	100	100	100	100
MORTALITE %						20
TEMPS ENDORMISSEMENT (sec)	0	0	0	0	0	0
DUREE DU SOMMEIL (sec)	468 ± 27	1003 ± 122 *	433 ± 40	748 ± 76 *	4874 ± 133	11622 ± 726 *
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		114,5		73		138.5

* $p < 0,001$ par rapport aux témoins sains

TABLEAU N° 15



GRAPHIQUE N° 9

PENTHIOBARBITAL SODIQUE 40 mg/Kg I.V. 10 sec.	Souris Swiss	Souris Swiss Ehrlich 3e Jour	Souris Dba2	Souris Dba2 L 1210 3e Jour	Rats Wistar	Rats Wistar Zajdela 3e Jour
NOMBRE ANIMAUX	20	20	20	20	15	15
POURCENTAGE SOMMEIL	100	100	100	100	100	100
TEMPS ENDORMISSEMENT (sec)	0	0	0	0	0	0
DUREE DU SOMMEIL (sec)	392,5 ± 10	458,5 ± 14,6 ✱	295,5 ± 9,6	306 ± 7,6 ⊕	5110 ± 102,5	5993,3 ± 67 ✱
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		16,8		3,6		17,3

✱ $p < 0.001$ par rapport aux témoins sains ⊕ $p < 0.05$

TABLEAU N° 16

PENTHIOBARBITAL SODIQUE 40 mg/Kg I.V. 10 sec.	Souris Swiss	Souris Swiss Ehrlich 4e Jour	Souris Dba_2	Souris Dba_2 L 1210 4e Jour	Rats Wistar	Rats Wistar Zajdela 4e Jour
NOMBRE ANIMAUX	25	25	25	25	15	15
POURCENTAGE SOMMEIL	100	100	100	100	100	100
TEMPS ENDORMISSEMENT (sec)	0	0	0	0	0	0
DUREE DU SOMMEIL (sec)	478 ± 24	700 ± 52 *	587 ± 26	770 ± 53 *	5267 ± 237	8359 ± 201 *
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		46,4		31		58,7

* $p < 0,001$ par rapport aux témoins sains

TABLEAU N° 17

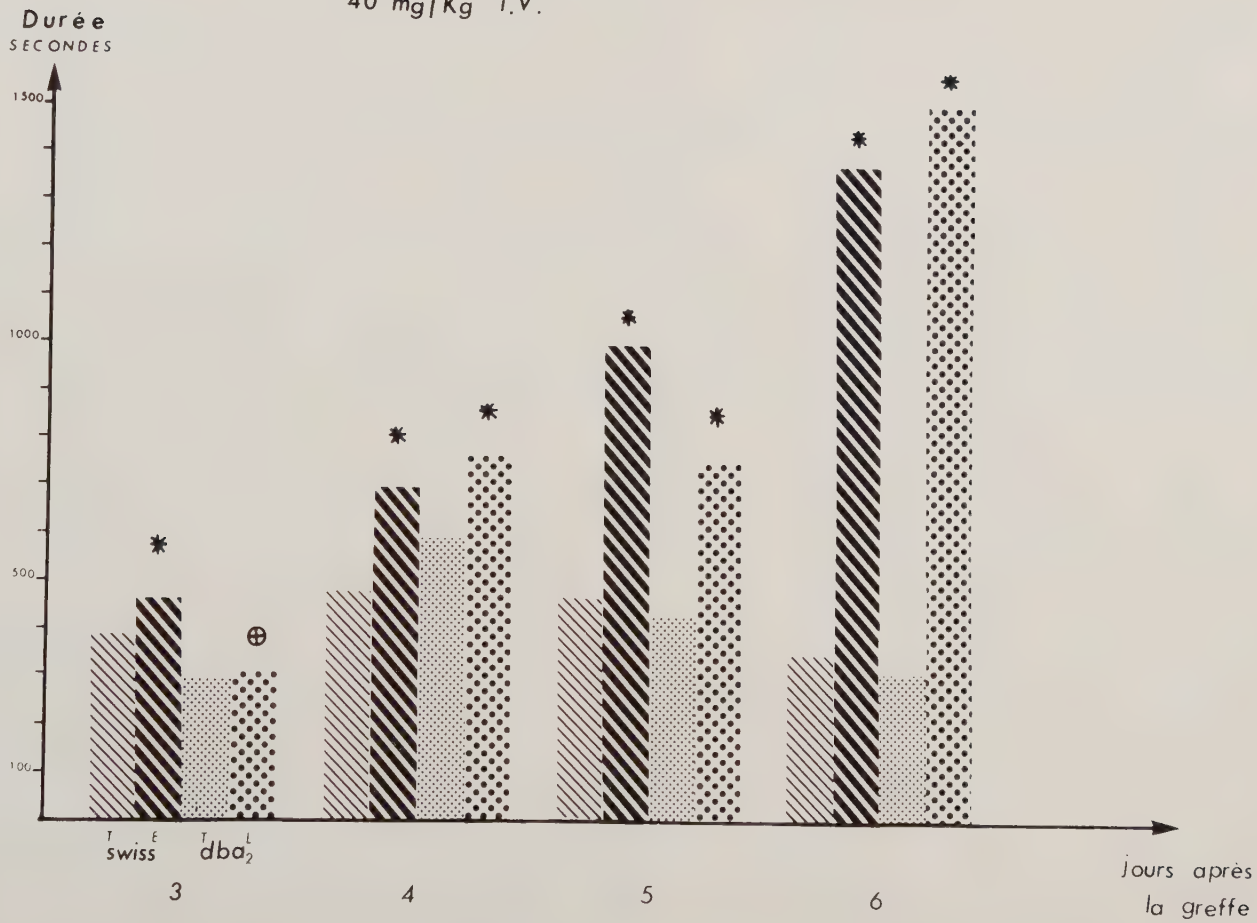
PENTHIOBARBITAL SODIQUE 40 mg/Kg I.V. 10 sec.	Souris Swiss	Souris Swiss Ehrlich 6e Jour	Souris Dba_2	Souris Dba_2 L 1210 6e Jour	Rats Wistar	Rats Wistar Zajdela 6e Jour
NOMBRE ANIMAUX	25	25	25	25	15	15
POURCENTAGE SOMMEIL	100	100	100	100	100	100
MORTALITE %				20		60
TEMPS ENDORMISSEMENT (sec)	0	0	0	0	0	0
DUREE DU SOMMEIL (sec)	352 ± 13	1 376 ± 119 *	310 ± 15	1 508 ± 154 *	5 298 ± 228	19 297 ± 1 563 *
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		291		386,5		264

* $p < 0.001$ par rapport aux témoins sains

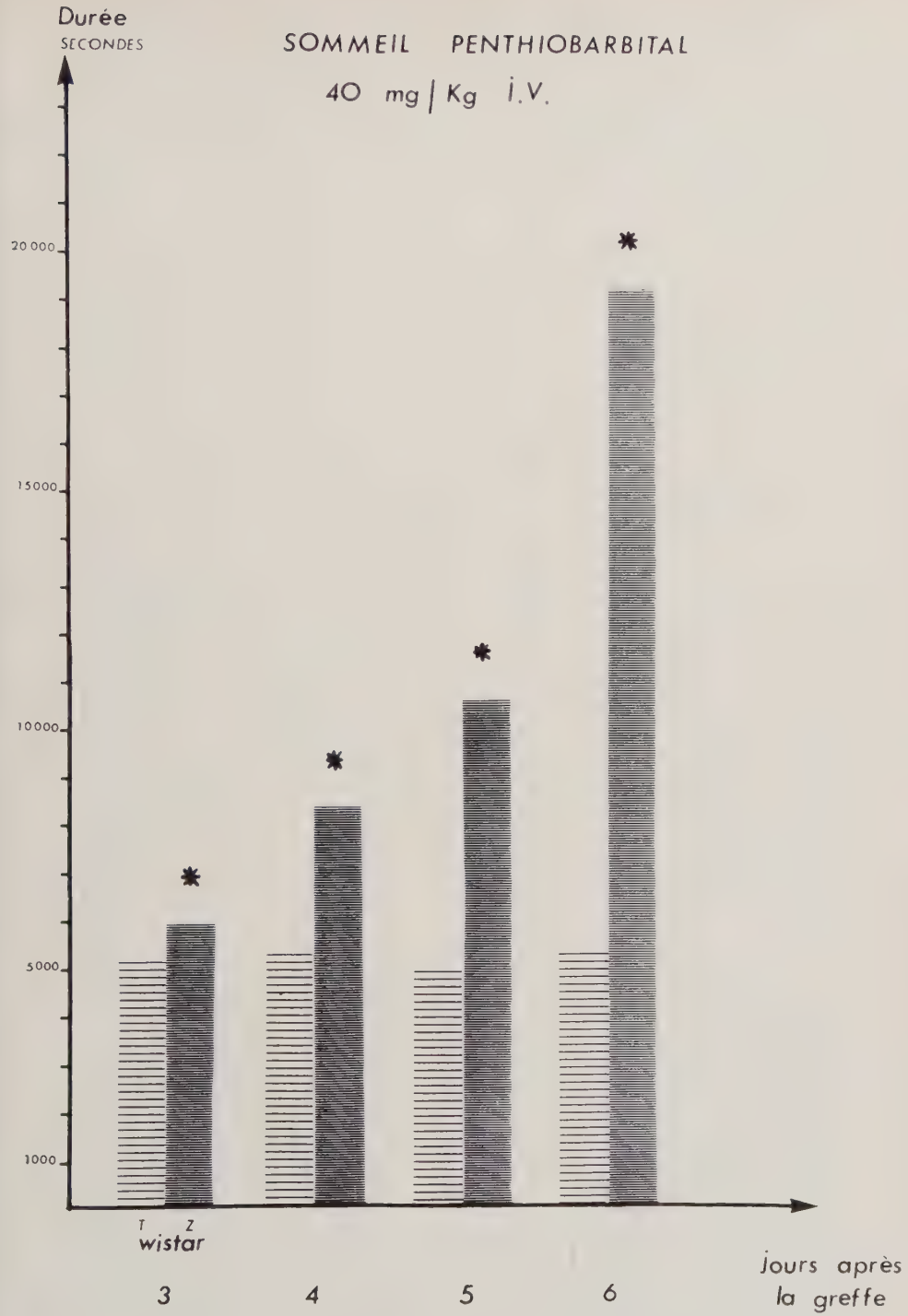
TABLEAU N° 18

SOMMEIL PENTHIOBARBITAL

40 mg/Kg i.v.



GRAPHIQUE N° 10



GRAPHIQUE N° 11

Hexobarbital sodique

L'hexobarbital est administré à la dose de 50 mg/kg, aux concentrations de 2 p. 1000 chez la souris et de 5 p. 1000 chez le rat. Les essais sont effectués chez l'animal cancéreux le cinquième jour après la transmission de la maladie.

Un essai supplémentaire a été effectué chez le rat, le huitième jour après la greffe, pour étudier l'éventuelle incidence du liquide d'ascite sur le pouvoir hypnotique de l'hexobarbital, la moitié des animaux expérimentés subissant une ponction aseptique du liquide d'ascite une heure avant l'injection du barbiturique.

Les résultats sont regroupés dans le Tableau n° 19 et le graphique n° 12.

L'état pathologique cancéreux exalte toujours l'action hypnotique du barbiturique, les pourcentages d'augmentation des temps de sommeil étant respectivement de 67 chez la souris Swiss Ehrlich, 95 chez la souris DBA_2 L 1210 et 126 chez le rat Wistar Zajdela. Ces résultats sont très voisins de ceux obtenus avec le penthiobarbital sodique le cinquième jour après la greffe, mais la portée de cette similitude doit cependant être tempérée par le fait que ces deux barbituriques appartiennent à la même famille pharmacologique d'hypnotiques caractérisés par une induction ultra rapide et une durée d'action ultra courte en raison de leur catabolisme hépatique et de leur large distribution dans les tissus riches en lipides.

La ponction subtotale du liquide d'ascite, le huitième jour après la greffe, n'influence pas de façon significative la durée du sommeil barbiturique chez le rat Wistar Zajdela. Toutefois le sommeil passe de 2 203 secondes à 1 947 secondes chez les animaux ponctionnés : cet écart peut sans doute être attribué au fait que la quantité de barbiturique administrée étant rapportée au poids des animaux après qu'ils soient ponctionnés, ces derniers reçoivent moins de produit. Pour un volume d'ascite de 44,18 ± 2,16 ml, en effet, la différence de poids est de 42,34 ± 3,18 grammes entre les animaux cancéreux ponctionnés ou non, ce qui compte tenu du poids moyen des animaux huit jours après la greffe (Tableau n° 1) entraîne une diminution de la dose d'hexobarbital de l'ordre du quart.

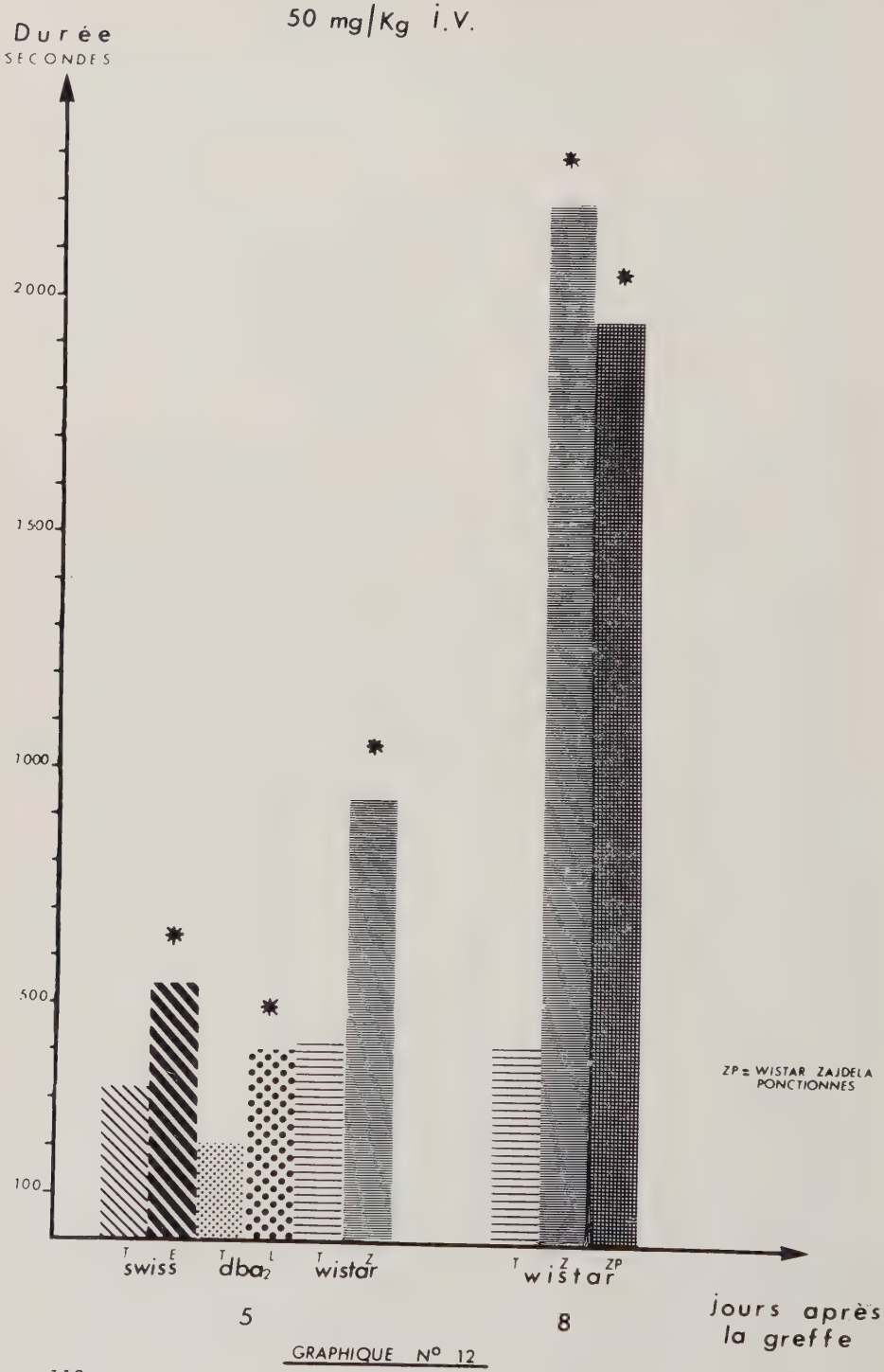
HEXOBARBITAL SODIQUE 50 mg Kg i.V. 10 sec	Souris Swiss	Souris Swiss Ehrlich 5e Jour	Souris Dba_2	Souris Dba_2 L 1210 5e Jour	Rats Wistar	Rats Wistar Zajdela 5e Jour	Rats Wistar Zajdela 8e Jour	Rats Wistar Zajdela 8e Jour Ponctionnes
NOMBRE ANIMAUX	45	45	20	20	15	15	15	15
POURCENTAGE SOMMEIL	100	100	100	100	100	100	100	100
TEMPS ENDORMISSEMENT (sec)	0	0	0	0	0	0	0	0
DUREE DU SOMMEIL (sec)	324 ± 16,5	542 * ± 33	204 ± 9	398,5 * ± 12,9	413 ± 14,7	931 * ± 27	2203 * ± 98,2	1947 * ± 58,5
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		67,3		95,3		125,7	434	372

* $p < 0,001$ par rapport aux témoins sains

TABLEAU N° 19

SOMMEIL HEXOBARBITAL

50 mg/Kg i.V.



GRAPHIQUE N° 12

La durée du sommeil varie de façon hautement significative entre le rat et la souris ainsi qu'entre les deux races de souris expérimentées.

Comme le penthiobarbital, l'hexobarbital se révèle le plus actif chez le rat Wistar et le moins actif chez la souris DBA_2.

Pentobarbital sodique

Le pentobarbital sodique a été étudié initialement à la dose de 30 mg/kg, dose classiquement utilisée en anesthésiologie vétérinaire, mais pour pouvoir comparer valablement entre elles la sensibilité des espèces et des races nous avons dû employer une dose supérieure (40 mg/kg) hypnotique pour la totalité des animaux expérimentés. A l'inverse, la dose sub-hypnotique - du moins chez les souris - de 20 mg/kg nous a permis de préciser l'influence du cancer sur la narcose barbiturique.

Ces trois doses de 20, 30 et 40 mg/kg requièrent respectivement les concentrations de 0,8, 1,2 et 1,6 p. 1000 chez la souris et de 2, 3 et 4 p. 1000 chez le rat.

Les résultats obtenus sont regroupés dans les tableaux n° 20, 21, 22 et sont représentés sur le graphique n° 13.

Les trois cancers expérimentaux exercent une influence potentialisatrice nette aux trois doses étudiées.

— A la dose de 20 mg/kg, sub-hypnotique chez la souris, l'exacerbation de l'activité du pentobarbital par l'état cancéreux est essentiellement illustrée par l'augmentation du pourcentage des animaux endormis, qui passe de dix chez la souris Swiss à 20 le cinquième jour après la greffe pour atteindre 80 le dixième jour. Chez la souris DBA_2 10 p. 100 des animaux cancéreux dorment (cinquième jour après la greffe) alors que les témoins restent éveillés.

On assiste chez le rat Wistar Zajdela à une diminution significative du temps d'endormissement, celui-ci s'annulant le dixième jour après la greffe. L'augmentation du temps de sommeil qui est de 125 p. 100 le cinquième jour atteint 1108 p. 100 le dixième jour après la greffe, traduisant une exaltation des effets qui implique sans doute une atteinte hépatique réalisée par l'hépatome ascitique de Zajdela à un stade avancé de son évolution.

PENTOBARBITAL SODIQUE 20 mg/Kg i.V. 10 sec	Souris Swiss	Souris Swiss Ehrlich 5e Jour	Souris Swiss Ehrlich 10e Jour	Souris Dba2	Souris Dba2 L 1210 5e Jour	Rats Wistar	Rats Wistar Zajdela 5e Jour	Rats Wistar Zajdela 10e Jour
NOMBRE ANIMAUX	20	20	20	20	20	20	15	15
POURCENTAGE SOMMEIL	10	20	80	0	10	100	100	100
TEMPS ENDORMISSEMENT secondes	67,5 ± 7,5	68,75 ± 7,2	70 ± 11,2	0	65 ± 0,0	160 ± 9,9	120 * ± 5,3	0 *
DIMINUTION % DU TEMPS D'ENDORMISSEMENT		0	0				25	100
DUREE DU SOMMEIL minutes	2.35 ± 0.05	4.07 * ± 0.08	11.04 * ± 2.12	0	2.50 * ± 0.15	6.00 ± 0.38	13.30 * ± 1.26	72.30 * ± 5.36
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		59,7	328,6				125	1108

* $p < 0.001$ par rapport aux temoins sains

TABLEAU N° 20

PENTOBARBITAL SODIQUE 30 mg/Kg I.V. 10 sec	Souris Swiss	Souris Swiss Ehrlich 5e Jour	Souris Dba2	Souris Dba2 L 1210 5e Jour	Rats Wistar	Rats Wistar Zajdela 5e Jour
NOMBRE ANIMAUX	25	25	25	25	20	20
POURCENTAGE SOMMEIL	84	100	64	100	100	100
TEMPS ENDORMISSEMENT (sec)	40,5 ± 7,9	24,8 ± 4,3 *	109,4 ± 10,8	84,6 ± 11,5 *	40 ± 3,2	31 ± 1,8 *
DIMINUTION % DU TEMPS D ENDORMISSEMENT		38,8		22,7		22,5
DUREE DU SOMMEIL (min)	13.48 ± 1.10	33.30 ± 2.25 *	6.24 ± 0.26	12.17 ± 1.54 *	40.30 ± 1.18	91.00 ± 2.28 *
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		143		92		125

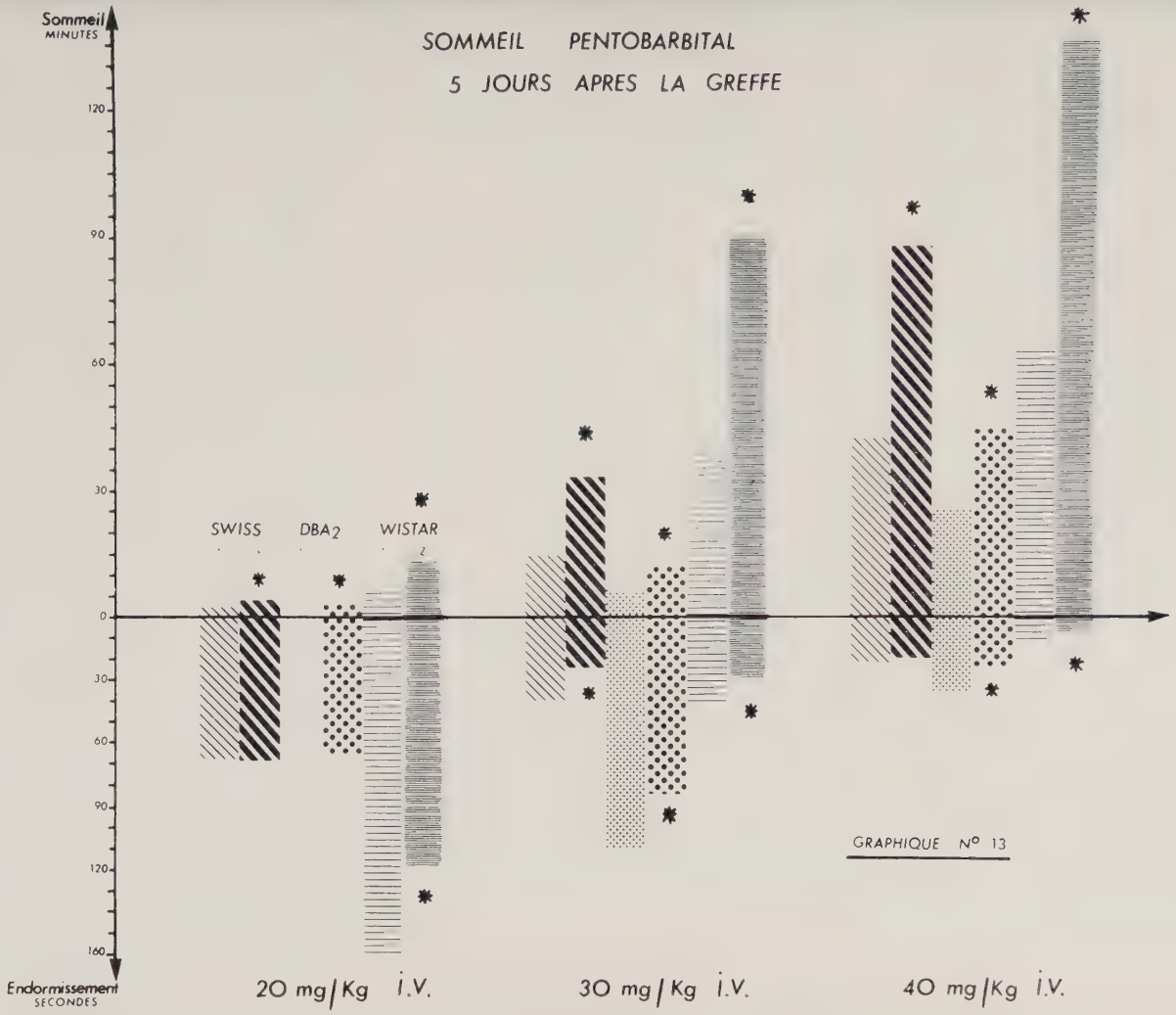
* $p < 0.001$ par rapport aux témoins sains

TABLEAU N° 21

PENTOBARBITAL SODIQUE 40 mg/Kg i.V. 10 sec	Souris Swiss	Souris Swiss Ehrlich 5e Jour	Souris Dba2	Souris Dba2 L 1210 5e Jour	Rats Wistar	Rats Wistar Zajdela 5e Jour
NOMBRE ANIMAUX	30	30	30	30	20	20
POURCENTAGE SOMMEIL	100	100	100	100	100	100
TEMPS ENDORMISSEMENT (sec)	22,3 ± 7,7	20,2 ± 7,0	36,2 ± 4,8	24,7 ± 4,2 *	12 ± 1,7	7 ± 1,3 *
DIMINUTION % DU TEMPS D'ENDORMISSEMENT		9,5		31,8		41,7
DUREE DU SOMMEIL (mn)	42.55 ± 2.26	88.35 ± 4.48 *	26.00 ± 1.23	45.00 ± 3.08 *	63.00 ± 1.33	137.00 ± 2.39 *
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		106,5		72,5		117,5

* $p < 0.001$ par rapport aux témoins sains

TABLEAU N° 22



GRAPHIQUE N° 13

— Aux doses de 30 et 40 mg/kg on constate que les trois cancers expérimentaux induisent des différences hautement significatives dans les temps d'endormissement et dans les durées de sommeil, les pourcentages d'augmentation de ces dernières étant très proches de ceux déterminés antérieurement avec les autres barbituriques.

Des différences d'action sont observées entre espèces animales et races, qui sont hautement significatives :

— la dose de 20 mg/kg qui provoque le sommeil chez tous les rats Wistar expérimentés n'est hypnotique que chez 10 p. 100 des souris Swiss et est dépourvue d'activité chez la souris DBA_2.

— à la dose de 30 mg/kg, on relève 84 p. 100 de sommeil chez les souris Swiss contre seulement 64 p. 100 chez les souris DBA_2.

— si la dose de 40 mg/kg, enfin, provoque le sommeil chez la totalité des animaux on remarque d'importantes variations dans les temps d'endormissement et dans les durées de sommeil : le rat Wistar avec le temps d'endormissement le plus court et la durée de sommeil la plus longue, est le plus sensible aux effets hypnotiques du pentobarbital. La souris DBA_2 se montre la moins sensible avec le temps d'endormissement le plus long et la durée de sommeil la plus courte.

Barbital sodique

Le barbital sodique a été administré à la dose unique de 300 mg/kg et aux concentrations respectives de 12 et 30 p. 1000 chez la souris et le rat sains ou cancéreux cinq jours après la transmission de la maladie.

Les résultats figurent dans le tableau n° 23 qu'illustre le graphique n° 14.

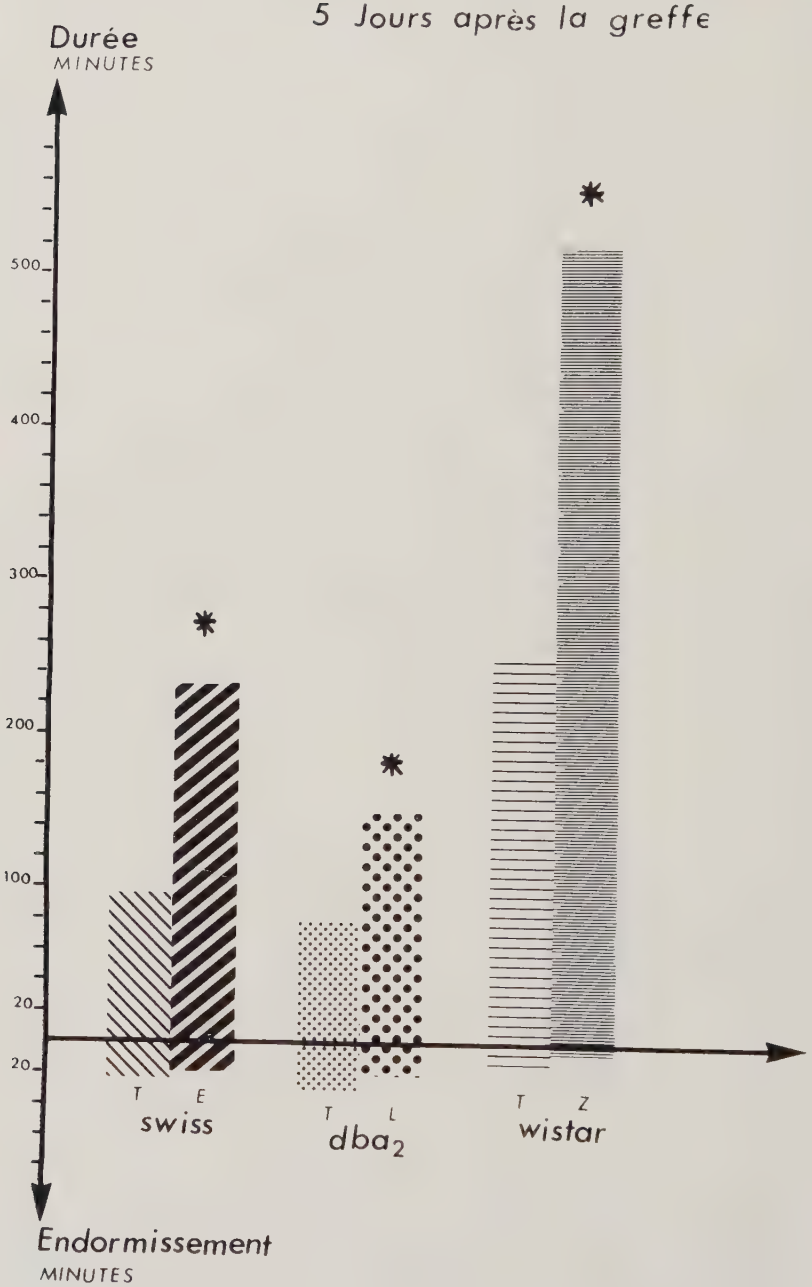
L'état pathologique cancéreux exalte de façon significative la narcose au barbital ; les pourcentages d'augmentation de la durée du sommeil : 135, 94 et 105 respectivement chez la souris Swiss Ehrlich, la souris DBA_2 L 1210 et le rat Wistar Zajdela sont en concordance avec ceux relevés pour les autres barbituriques le cinquième jour après la transmisison de la maladie.

BARBITAL SODIQUE 300 mg/Kg i.V. 10sec	Souris Swiss	Souris Swiss Ehrlich 5e Jour	Souris Dba2	Souris Dba2 L 1210 5e Jour	Rats Wistar	Rats Wistar Zajdela 5e Jour
NOMBRE ANIMAUX	35	35	25	25	20	20
POURCENTAGE SOMMEIL	100	100	100	100	100	100
TEMPS ENDORMISSEMENT (mn)	25.29 ± 0.34	19.34 ± 0.39 *	31.50 ± 1.04	21.17 ± 0.55 *	12.24 ± 0.30	9.18 ± 0.13 *
DIMINUTION % DU TEMPS D'ENDORMISSEMENT		23,5		32,8		25
DUREE DU SOMMEIL (mn)	98.38 5.05	231.28 16.26 *	77.56 2.35	150 8.14 *	250.18 7.03	514 21.13 *
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		134,7		93,4		105,3

* $p < 0{,}001$ par rapport aux témoins sains

TABLEAU N° 23

SOMMEIL BARBITAL
300 mg/Kg I.V.
5 Jours après la greffe



GRAPHIQUE N° 14

Les temps d'endormissement et les durées de sommeil présentent des différences significatives entre les deux espèces animales ainsi qu'entre les deux races de souris. Comme pour les barbituriques précédemment étudiés, la sensibilité la plus grande aux effets hypnotiques du barbital est rencontrée chez le rat Wistar et la sensibilité la moindre chez la souris DBA_2. Cette remarque s'applique également à la phase pré-hypnotique d'induction puisque le temps d'endormissement le plus court est celui du rat, le plus long étant observé chez la souris DBA_2.

Les quatre barbituriques expérimentés exercent une activité hypnotique dont l'intensité varie en fonction de l'espèce, de la race et de l'état pathologique des animaux soumis aux essais. Il a été constamment observé une activité moindre chez la souris DBA_2, une activité accrue chez le rat Wistar et, quelle que soit l'espèce ou la race une exaltation importante de l'action par l'état cancéreux.

La similitude des variations observées dans l'intensité des effets hypnotiques de substances présentant des voies métaboliques différentes semble indiquer que l'exaltation d'action relevée chez le rat Wistar sain et plus encore chez les rats et souris cancéreux à une période précoce de la maladie n'entravant pas notablement le fonctionnement des organes épurateurs, résulte d'une autre cause que des fluctuations de catabolisme hépatique inhérentes à l'espèce ou à l'état pathologique.

Bien plus, l'absence de métabolisme hépatique du barbital et son élimination urinaire en quasi-totalité sous forme en nature vérifiée chez différentes espèces animales et chez l'homme, (RAVENTOS, 1954), (RICHARDS et coll., 1956) semble écarter toute cause hépatique à l'exacerbation, par l'état cancéreux, de son activité hypnotique.

Encore convenait-il de vérifier que les caractéristiques métaboliques des barbituriques restent inchangées chez l'animal cancéreux ; en outre parmi les références relevées dans la littérature il ne semble pas qu'il ait été fait état d'une étude du métabolisme du barbital chez la souris Swiss ou DBA_2. Aussi nous a-t-il paru nécessaire de vérifier que chez le sujet cancéreux comme chez l'animal sain le penthiobarbital et l'hexobarbital sont catabolisés par le foie alors que le barbital n'est l'objet d'aucun catabolisme hépatique.

b) INFLUENCE DE L'ETAT CANCEREUX SUR LES VOIES METABOLIQUES NORMALES DES BARBITURIQUES

Il a été fait appel à deux types de techniques opposées :

— **« l'hépatectomie chimique »** par un agent hépatotoxique, le tétrachlorure de carbone, exaltant, par défaut d'inactivation hépatique, les effets hypnotiques des barbituriques normalement catabolisés au niveau du foie.

— **la stimulation hépatique** par le phénobarbital ou le chlordane, puissants inducteurs des enzymes microsomales hépatiques du métabolisme des médicaments, qui, inversement, réduisent, par inactivation accrue, les effets hypnotiques des barbituriques à catabolisme hépatique.

DESTRUCTION DES ENZYMES MICROSOMALES PAR LE TETRACHLORURE DE CARBONE

Qu'il soit administré par voie pulmonaire, buccale, intrapéritonéale ou sous-cutanée, le tétrachlorure de carbone provoque en 12 à 24 heures des lésions hépatiques. (GARDNER et GROVE, 1925), (BOLLMAN et MANN, 1932). Celles-ci sont également obtenues par injection intracérébrale de très faibles doses de l'hydrocarbure halogéné. (GOKHALE et coll., 1963).

La technique de CAMERON et DE SARAM (1939) consistait à administrer le tétrachlorure de carbone par voie buccale, au rat, à raison de 0,5 ml pour 100 g de poids corporel d'une solution huileuse à 33 p. 100 pendant 4 jours consécutifs, l'essai du produit à tester ayant lieu le cinquième jour (PRABHU et coll., 1964).

La création d'un dysfonctionnement hépatique par le tétrachlorure de carbone est utilisée en 1947 par SHIDEMAN pour démontrer le rôle prépondérant du foie dans le métabolisme du penthiobarbital. Cet auteur utilise une dose unique : 0,4 ml pour 20 g de poids corporel d'une solution huileuse à 20 p. 100 administrée par voie buccale chez la souris 24 heures avant le barbiturique.

La voie intrapéritonéale est retenue chez le rat par OBERLING et ROUILLER (1956) pour l'étude histologique des lésions hépatiques. Des lésions particulières à type de

nécrose hépatique centrolobulaire sont décrites sous le nom de dégénérescence hydropique. En 24 heures ces auteurs observent en microscopie optique une stéatose, associée en 48 heures à une nécrose centrolobulaire. La microscopie électronique révèle un ergastoplasme altéré, dilaté et d'importantes modifications des mitochondries. Au point de vue fonctionnel OBERLING et ROUILLER font état d'une baisse de la phosphatase alcaline et d'une augmentation des acides aminés libres, par lyse des protéines cellulaires hépatiques.

Les travaux concernant l'hépatoxicité et l'ultrastructure hépatique ont été développés ultérieurement par DU BOISTESSELIN (1965-1966), SLATER (1966), HESS (1965) et SMUCKLER (1966) qui montrèrent que les structures hépatiques particulièrement touchées sont le réticulum endoplasmique et les ribosomes. Comme nous l'avons souligné dans la première partie de ce travail, il semble bien que ce soit à ce niveau que se réalisent la plupart des transformations métaboliques. Cette remarque est importante puisque SESSIONS (1954) et BRODIE (1959) ont montré qu'une atteinte hépatique même sévère peut ne pas entraîner de modification des réponses aux médicaments à métabolisme hépatique.

De l'étude des facteurs biochimiques de l'intoxication ALIBERT et coll. (1963), HORNING et coll. (1963), POGGI et coll. (1963) et HEIMBERG (1963) il ressort que sous l'influence de l'hydrocarbure halogéné le taux des enzymes hépatiques : cholinestérase acide, glutaminase 2, transaminases, lacticodéhydrase, est très diminué. Le plasma s'appauvrit en triglycérides lesquels s'accumulent au niveau du foie. Pour GOKHALE et coll. (1963) et POGGI et coll. (1963) cette accumulation de triglycérides traduirait non pas une action hépato-toxique directe, mais résulterait d'une action centrale sympathomimétique. La surrénalectomie, la section spinale en C_2, les sympatholytiques, protègent en effet les animaux contre l'action toxique du tétrachlorure de carbone. Inversement cette protection par la surrénalectomie est supprimée par la cortisone. L'augmentation du tonus sympathique central induite par le tétrachlorure de carbone diminuerait le flux sanguin hépatique par une décharge périphérique de catécholamines surrénaliennes d'où l'anoxie hépatique qui précède la nécrose centrolobulaire.

Nous avons réalisé une hépatectomie chimique chez la souris saine ou cancéreuse selon une technique person-

nelle : le tétrachlorure de carbone est administré par voie sous cutanée à raison de 0,05 ml par souris, trois jours consécutifs, respectivement les premier, deuxième et troisième jours après la greffe.

Les effets hypnotiques du penthiobarbital (20 mg/kg, dose retenue en raison de la toxicité accrue du barbiturique chez l'animal intoxiqué) et du barbital (300 mg/kg) sont étudiés le quatrième jour après la greffe.

Pour chaque barbiturique les animaux sont répartis en quatre lots :

- *souris Swiss témoins,*
- *souris Swiss cancéreuses,*
- *souris Swiss témoins intoxiquées,*
- *souris Swiss cancéreuses intoxiquées.*

Les résultats sont regroupés dans le tableau n° 24 illustré par le graphique n° 15. Ils suggèrent les remarques suivantes :

— l'intoxication hépatique au tétrachlorure de carbone influence très notablement et de façon sensiblement identique l'action hypnotique du penthiobarbital chez les témoins et cancéreux. L'augmentation de la durée du sommeil est, en effet, de 998 p. 100 chez les premiers et de 1105 p. 100 chez les seconds. L'action du barbital n'est par contre modifiée ni chez les témoins ni chez les cancéreux.

— que le foie des souris soit fonctionnel ou non, l'état cancéreux exalte toujours dans les mêmes proportions les effets hypnotiques du barbital et du penthiobarbital.

Selon certains auteurs, la nécrose hépatique centrolobulaire induite par le tétrachlorure de carbone n'expliquerait que partiellement l'exaltation d'action des médicaments à catabolisme hépatique prédominant tels les hypnotiques. Ainsi PRABHU et coll. (1964) mentionnent la possibilité de lésions extra-hépatiques et notamment rénales. Celles-ci devraient augmenter l'activité du barbital chez l'animal intoxiqué, ce que nos résultats infirment. De plus, après une intoxication massive réalisée chez le rat, ALIBERT et coll. (1963) décrivent des lésions rénales très discrètes d'un point de vue histologique et sans retentissement biochimique.

MEGIRIAN (1965) suggère deux autres mécanismes qui aggraveraient les effets du tétrachlorure de carbone :

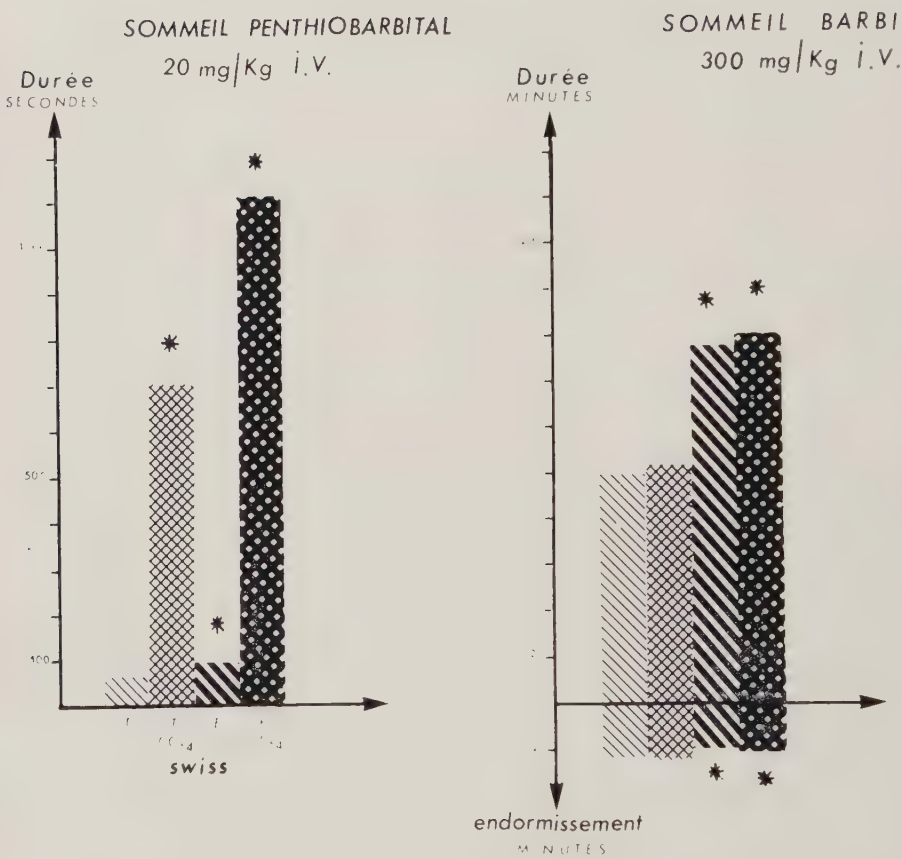
PENTHIOBARBITAL SODIQUE 20 mg / Kg i.V. 10 sec.	SOURIS SWISS	SOURIS SWISS EHRLICH 4e Jour	SOURIS SWISS CCL 4	SOURIS SWISS EHRLICH 4e Jour CCL 4
NOMBRE ANIMAUX	15	15	15	15
POURCENTAGE SOMMEIL	100	100	100	100
TEMPS ENDORMISSEMENT	0	0	0	0
DUREE DU SOMMEIL (secondes)	64 ± 7	92 ± 3 *	703 ± 40 *	1109 ± 57 * ⊕
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		44	998	1105

* $p < 0,001$ par rapport aux témoins sains ⊕ $p < 0,001$ par rapport aux témoins cancéreux

BARBITAL SODIQUE 300 mg/Kg i.V. 10 sec.	SWISS	SWISS EHRLICH 4e Jour	SWISS CCL4	EHRLICH 4e Jour CCL4
NOMBRE ANIMAUX	15	15	15	15
POURCENTAGE SOMMEIL	100	100	100	100
TEMPS ENDORMISSEMENT (minutes)	23.44 ± 0.43	20.52 ± 0.32 *	24.32 ± 0.51	21.12 ± 0.36 *
DUREE DU SOMMEIL (minutes)	100.36 ± 3.35	155.48 ± 5.02 *	103.44 ± 6.34	160.00 ± 6.08 *
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		55	3,1	2,7

* $p < 0,001$ par rapport aux témoins sains

TABLEAU N° 24



DESTRUCTION DES HYDROXYLASES DES MICROSOMES DU FOIE SOURIS PRETRAITEES PAR CCl_4

GRAPHIQUE N° 15

— action dépressive centrale de celui-ci,

— accroissement de la pénétration cérébrale des barbituriques chez l'animal préparé.

Le premier mécanisme requiert des doses élevées de tétrachlorure de carbone et un très court intervalle de temps entre son administration et celle des hypnotiques : ces conditions ne sont pas remplies dans notre expérimentation. Le deuxième mécanisme devrait contribuer à augmenter à la fois l'action du penthiobarbital et du barbital chez l'animal intoxiqué. D'après nos résultats, seul, le penthiobarbital voit son activité hypnotique s'accroître. Les dosages effectués par MEGIRIAN montrent d'ailleurs que l'accroissement de pénétration cérébrale des barbituriques n'a lieu que dans les premières heures consécutives à l'administration de tétrachlorure de carbone.

INDUCTION DES ENZYMES DES MICROSOMES HEPATIQUES PAR LE PHENOBARBITAL OU LE CHLORDANE

L'activation des systèmes enzymatiques localisés dans les microsomes hépatiques, phénomène communément appelé **induction enzymatique,** ne semble pas être l'apanage de quelques composés chimiques particuliers puisqu'on recense actuellement plusieurs centaines de produits susceptibles d'accélérer le catabolisme hépatique de substances médicamenteuses dont l'intensité et la durée d'action se trouvent de ce fait modifiées.

Selon que les métabolites issus du catabolisme hépatique sont plus ou moins actifs que la substance mère l'induction enzymatique est responsable d'une augmentation ou d'une diminution des effets pharmacologiques et/ou toxiques.

Lors d'administrations répétées les barbituriques donnent lieu chez diverses espèces animales au développement d'une tolérance acquise, TATUM (1939), RICHARDS et coll. (1956), tolérance caractérisée, selon la définition de GOODMAN et GILMAN (1965), par un amoindrissement des effets hypnotiques rendant nécessaire l'institution de doses supérieures pour obtenir l'effet de la dose initiale.

Les recherches entreprises pour tenter d'élucider le mécanisme de survenue de cette tolérance peuvent être

considérées comme des travaux d'approche dans le domaine de l'induction enzymatique. Toutefois la preuve n'ayant pu être faite d'un accroissement, au cours d'un traitement de quelque durée, du catabolisme des barbituriques, c'est aux recherches in vitro concernant un tout autre groupe chimique, celui des hydrocarbures polycycliques cancérigènes, que l'on doit la première observation de l'induction enzymatique, (BROWN et coll., 1954). Ce travail repris par CONNEY et coll. (1956-1957) et par ACROS et coll. (1961) aboutissait à la mise en évidence chez le rat de l'induction enzymatique des microsomes hépatiques par le 3 méthylcholanthrène ou le 3-4 benzpyrène.

Par ailleurs REMMER (1958-1959 a et b) démontrait un effet analogue avec des barbituriques tels l'hexobarbital ou le phénobarbital.

Enfin, en 1963 l'effet inducteur des insecticides était découvert fortuitement chez le rat par FOUTS à la suite de pulvérisation de chlordane visant à éliminer de l'animalerie une colonie de punaises. L'école de FOUTS approfondit cette observation et l'étendit ensuite à d'autres insecticides tels l'heptachlore, l'aldrine, le dieldrine, le lindane, le DDT. (FOUTS, 1963), (HART et coll., 1963), (HART et FOUTS, 1963).

Dans ce rapide historique on peut remarquer que trois grands groupes de substances chimiques sont capables de provoquer une induction enzymatique :

— barbituriques (médicaments),

— hydrocarbures halogénés (insecticides),

— hydrocarbures polycycliques (cancérigènes).

Cette classification schématique est celle adoptée par CONNEY (1963), CONNEY et BURNS (1962), NETTER (1962), REMMER (1962 a et b), 1964) dans différentes revues bibliographiques qu'ils établissent pour faire le point des dérivés inducteurs recensés à ce jour.

Les principales substances inductrices relevées par ces auteurs sont mentionnées dans le tableau suivant.

CLASSE pharmacologique	DERIVES	EFFET inducteur
Anesthésiques généraux volatils	protoxyde d'azote	+
	éther, chloroforme	+
Hypnotiques, sédatifs	uréthanne, chlorobutanol	+
	carbromal, pyridione,	++
	méthyprylone	++
	barbituriques, glutéthimide	+++
	éthanol, chloralose, hydrate de chloral	±
Anticonvulsivants	hydantoïnes	++
Tranquillisants,	chlorpromazine, triflupromazine	++
Relaxants	phénaglycodol	+++
	méprobamate	++
	carisoprodol, méphénésine	+
Stimulants	bémégride	++
	nicéthamide	+++
Antidépresseurs	imipramine, iproniazide	++
Antihistaminiques	chlorcyclizine, diphénhydramine orphénadrine	++
Hypoglycémiants	tolbutamide	+++
	carbutamide	++
Analgésiques	aminopyrine	++
Antiinflammatoires	phénylbutazone	+++
Hormones	testostérone et dérivés, cortisone, prednisolone, adrénocorticotrophine	++
Insecticides	diéldrine, aldrine, heptachlore	+++
	chlordane, DDT, hexachlorocyclohexane	++++
Hydrocarbures aromatiques polycycliques	3,4 benzpyrène	+++
	3 méthylcholanthrène	
	1-2-5-6 dibenzanthracène	+

A ces substances il conviendra d'ajouter un certain nombre de produits dont les propriétés inductrices ont été découvertes tout récemment :

spironolactone (GERALD et FELLER, 1970),
thiouracile (SINGH et coll., 1969),
halopéridol, prométhazine (GREEN et IRESON, 1972),

éther glycerylgaïacolique, dérivé voisin de la méphénésine (GIRI, 1971).

L'inactivité en tant qu'inducteurs enzymatiques :

— d'anesthésiques généraux tels le divinyléther et l'halothane,
— d'hypnotiques et sédatifs : thalidomide, éthinamate, hydroxydione,
— de tranquillisants : promazine, chlordiazepoxide,
— de stimulants centraux : pentétrazol, amphétamine,
— d'analgésiques centraux morphiniques,
— d'hormones stéroïdes : œstradiol, progestérone,

écarte toute possibilité d'établir une relation entre les structures chimiques, les propriétés pharmacologiques et l'induction enzymatique. Il faut cependant noter avec REMMER (1970) et ALBRECHT (1972) que toutes les substances chimiques inductrices sont liposolubles aux pH physiologiques et que l'induction paraît d'autant plus marquée que la liposolubilité est élevée.

Ne pouvant établir une classification des différents inducteurs sur des bases chimiques ou pharmacologiques, de nombreux auteurs proposent de les différencier par la nature de l'induction qu'ils engendrent. Celle-ci, en effet, peut se produire d'emblée après un temps de latence plus ou moins long, ou, au contraire, être précédée d'une phase d'inhibition enzymatique, conduisant ainsi à distinguer l'induction simple de l'induction biphasique (BENAKIS et MATHEIS, 1968), (BOUYARD, 1968), (TILLEMENT, 1969), (ADVENIER et THEBAULT, 1971).

Induction simple

L'activation des systèmes enzymatiques des microsomes exige après l'administration de l'inducteur un certain temps de latence ; la répétition des apports de l'inducteur, dans la mesure toutefois où les administrations successives sont suffisamment rapprochées, intensifie l'induction.

Fait fondamental, cette induction enzymatique n'est pas spécifique ; elle ne limite pas ses effets au métabolisme de la seule substance inductrice, tous les systèmes enzymatiques impliqués dans le catabolisme des médicaments pouvant être influencés.

Tous les dérivés mentionnés dans le tableau précédent appartiennent à cette catégorie, exception faite pour les

inhibiteurs de la monoaminoxydase tels l'iproniazide et le nialamide.

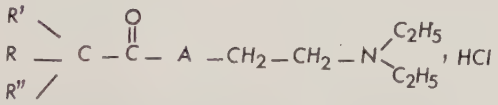
Induction biphasique

Les enzymes des microsomes hépatiques sont inhibées avant d'être activées. Pendant la première période, le métabolisme des médicaments administrés est ralenti, entraînant une augmentation ou une diminution des effets pharmacologiques suivant que leur biotransformation correspond à une inactivation ou à une activation. Dans la seconde phase on observe les mêmes phénomènes que ceux décrits dans l'induction simple. Quel que soit l'inducteur biphasique utilisé, on constate une inégalité dans la durée des deux phases : si la phase d'inhibition est toujours la plus longue, elle se montre plus spécifique, touchant un nombre plus restreint de systèmes enzymatiques que la phase d'activation métabolique.

Les inducteurs biphasiques sont classiquement divisés en trois groupes :

- *Inhibiteurs de la procaïne-estérase :*

  β éthylamino éthyl diphényl propylacétate ou SKF 525 A et dérivés de structure chimique voisine (AXELROD et coll., 1954), (NOORDHOEK, 1968).



	R	R'	R''	A
SKF 525 A	C_6H_5	$CH_2-CH_2-CH_3$	C_6H_5	O
CFT 1201	C_6H_5	$CH_2-CH=CH_2$	$CH_2-CH=CH_2$	O
CFT 1208	C_6H_5	$CH_2-CH=CH_2$	H	O
CFT 1215	C_6H_5	$CH_2-CH=CH_2$	$CH_2-CH=CH_2$	NH
Sch 5705	$CH_3-CH_2-O-C(=O)$	CH_2-CH_3	C_6H_5	O
Sch 5706	$CH_3-CH_2-O-C(=O)$	CH_2-CH_3	C_6H_5	NH
Sch 5712	$CH_3-CH_2-O-C(=O)$	CH_2-CH_3	$(CH_2)_3-CH_3$	O

Structures chimiques de quelques substances à effet inducteur biphasique appartenant au groupe des inhibiteurs de la procaïne-estérase.

- *Inhibiteurs de la monoaminoxydase :*
  Iproniazide et nialamide, responsables d'une induction biphasique qui selon les travaux de BOISMARE et coll. (1968-1969) et de SIMON et coll. (1968) serait indépendante de l'inhibition des monoaminoxydases cérébrales et hépatiques.
- *Inhibiteurs de la synthèse du cholestérol :*
  D. thyroxine, phényramidol et triparanol.

La discrimination entre inducteurs simples et inducteurs biphasiques demande cependant à être révisée à la lumière des travaux de REMMER. Les barbituriques et notamment le phénobarbital classés dans le premier groupe des inducteurs révélant en fait précocement après leur administration un effet inhibiteur des activités enzymatiques.

Ainsi chez le rat l'injection intrapéritonéale de 100 mg/kg de phénobarbital est suivie pendant six heures par une inhibition et à partir de la sixième heure par une stimulation enzymatique durable (REMMER, 1959 b - 1966). Une même action biphasique est décrite chez le chien avec le même barbiturique et chez l'homme lors d'intoxications suicidaires par le glutéthimide. Les dosages in vitro de l'activité enzymatique des microsomes hépatiques confirment qu'il s'agit d'une inhibition enzymatique et non d'un phénomène d'addition ou de potentialisation d'effets pharmacologiques induits par des doses trop rapprochées dans le temps, (REMMER, 1966).

L'insuffisance de cette classification des inducteurs enzymatiques — classification reposant plus sur leurs techniques d'utilisation que sur les inducteurs eux-mêmes — a conduit SLADEK et MANNERING (1969 a et b) à proposer une différenciation tenant compte de la spécificité plus ou moins grande de l'induction enzymatique.

Ces auteurs distinguent deux types d'inducteurs :

— ceux dépourvus de toute spécificité, c'est-à-dire stimulant l'ensemble des systèmes enzymatiques microsomaux responsables de multiples modalités métaboliques (phénobarbital),

— ceux plus spécifiques, ne stimulant qu'un nombre limité de réactions métaboliques, tel le 3 méthylcholanthrène ou le 3-4 benzpyrène.

Les premiers seraient responsables d'un accroissement de la synthèse de l'hémoprotéïne microsomale (cy-

tochrome P 450) dont le rôle prépondérant dans le catabolisme hépatique des substances exogènes est maintenant bien défini.

Les seconds induiraient la formation d'une hémoprotéïne différente de l'hémoprotéïne native, le cytochrome P_1 450 ne possédant plus qu'un seul site de liaison, caractère le différenciant du cytochrome P 450, et qui rendrait compte de la plus grande spécificité de ses actions enzymatiques (ALBRECHT, 1972).

L'effet inducteur ne peut s'expliquer en effet, par une modification de l'affinité de l'enzyme pour son substrat mais bien par la synthèse de protéïnes enzymatiques.

Les arguments en faveur de cette hypothèse sont développés par de nombreux auteurs tels CONNEY (1963), REMMER et MERKER (1963), REMMER (1964-1966), GOLBERG (1966), KUNZ et coll. (1966), SMUCKLER et BARKER (1966), DENYS et coll. (1972), ALBRECHT (1972), qui apportent des preuves morphologiques, biochimiques et pharmacologiques. Au point de vue morphologique les inducteurs enzymatiques provoquent un accroissement pondéral du foie, l'hypertrophie hépatique ne signant pas forcément un effet inducteur, puisque l'halothane dépourvu de propriétés inductrices peut en être rendu responsable. Les modifications structurales se manifestent par une prolifération du système réticulo endothélial notamment des formes lisses (SMOOTH) dont on connaît l'importance comme support des activités métaboliques. D'un point de vue biochimique on relève une augmentation de la quantité d'ARN messager et un accroissement de l'incorporation microsomale des acides aminés. Enfin les études pharmacologiques montrent que les inhibiteurs de la synthèse protéïque (éthionine, cycloheximide, pyromycine, actinomycine D) s'opposent à l'induction enzymatique.

L'augmentation quantitative des enzymes hépatiques peut procéder néanmoins de deux phénomènes : accroissement de leur biosynthèse et/ou inhibition de leur dégradation. S'il est bien établi que les inducteurs favorisent la biosynthèse des enzymes microsomales nous ignorons encore s'ils agissent également par réduction des voies de dégradation. Cette dualité d'action semble cependant acquise pour le phénobarbital.

Selon REMMER, (1970) toute drogue métabolisable par le cytochrome hydroxylase P 450 possède des propriétés inductrices enzymatiques même lorsque son catabo-

lisme hépatique est pratiquement négligeable ; tel serait le cas pour le barbital pouvant être classé parmi les inducteurs doux.

L'induction enzymatique est fonction de l'âge des animaux : elle est plus nette ou sensible à des doses plus faibles d'inducteur chez l'animal jeune. Aussi cette propriété a-t-elle reçu des applications en thérapeutique humaine dans le traitement par le phénobarbital de l'ictère (bilirubinique) du nouveau-né.

L'induction enzymatique varie enfin avec les espèces animales ; elle est d'autant plus importante que le taux de cytochrome P 450 est grand. L'homme étant l'espèce la moins riche en cytochrome P 450 l'induction est plus difficilement réalisée chez lui que dans les autres espèces animales. On connaît néanmoins de nombreux cas où l'induction enzymatique est responsable d'accidents thérapeutiques.

Afin de préciser l'influence de l'état cancéreux sur les voies métaboliques normales des barbituriques, nous avons étudié l'incidence de deux inducteurs enzymatiques :

— le phénobarbital chez la souris Swiss saine ou cancéreuse,

— le chlordane chez les souris Swiss et DBA_2 ainsi que chez le rat Wistar sain ou cancéreux,

différant l'un de l'autre par la rapidité plus ou moins grande de leur intervention et la durée de celle-ci.

Induction enzymatique provoquée par le phénobarbital

Parmi les très nombreux protocoles relevés dans la littérature, nous avons choisi ceux décrits par BUCHEL et LEVY (1970 a et b) chez le rat et la souris, en raison des précisions expérimentales que donnent ces auteurs.

L'inducteur était constitué par du phénobarbital sodique mis en solution à 1 p. 100 (en barbiturique) dans l'eau distillée et administré par la voie intrapéritonéale aux doses quotidiennes de 50 ou 100 mg/kg pendant un, deux ou trois jours consécutifs. Les substances médicamenteuses à étudier après induction sont administrées de un à cinq jours après la dernière injection de phénobarbital.

Compte tenu des résultats expérimentaux rapportés par BUCHEL et LEVY, nous avons retenu la dose de 100 mg/kg 2 jours consécutifs pour le phénobarbital et un délai de 48 heures entre la dernière administration de l'inducteur et celle des barbituriques (barbital ou hexobarbital) dont nous désirions préciser l'action chez la souris Swiss saine ou cancéreuse le 5e jour après la greffe.

Les injections de phénobarbital sont donc pratiquées les 2e et 3e jours après la transmission de la maladie.

Les animaux âgés de 8 semaines sont répartis en 4 lots :

- *souris Swiss témoins,*
- *souris Swiss cancéreuses,*
- *souris Swiss induites,*
- *souris Swiss cancéreuses et prétraitées au phénobarbital.*

Le 5e jour après la greffe chaque lot est divisé en deux, chaque demi-lot recevant soit 50 mg/kg d'hexobarbital, soit 300 mg/kg de barbital, par voie intraveineuse.

L'induction enzymatique est exprimée par un pourcentage de diminution des temps de sommeil ou par le rapport P défini par DENYS et coll. (1971) :

$$P = \frac{\text{durée du sommeil des animaux induits}}{\text{durée du sommeil des témoins correspondants sains ou cancéreux}} \times 100$$

égal à 100 avant toute induction et diminuant avec le raccourcissement de la durée du sommeil des souris induites et le nombre inférieur des souris endormies.

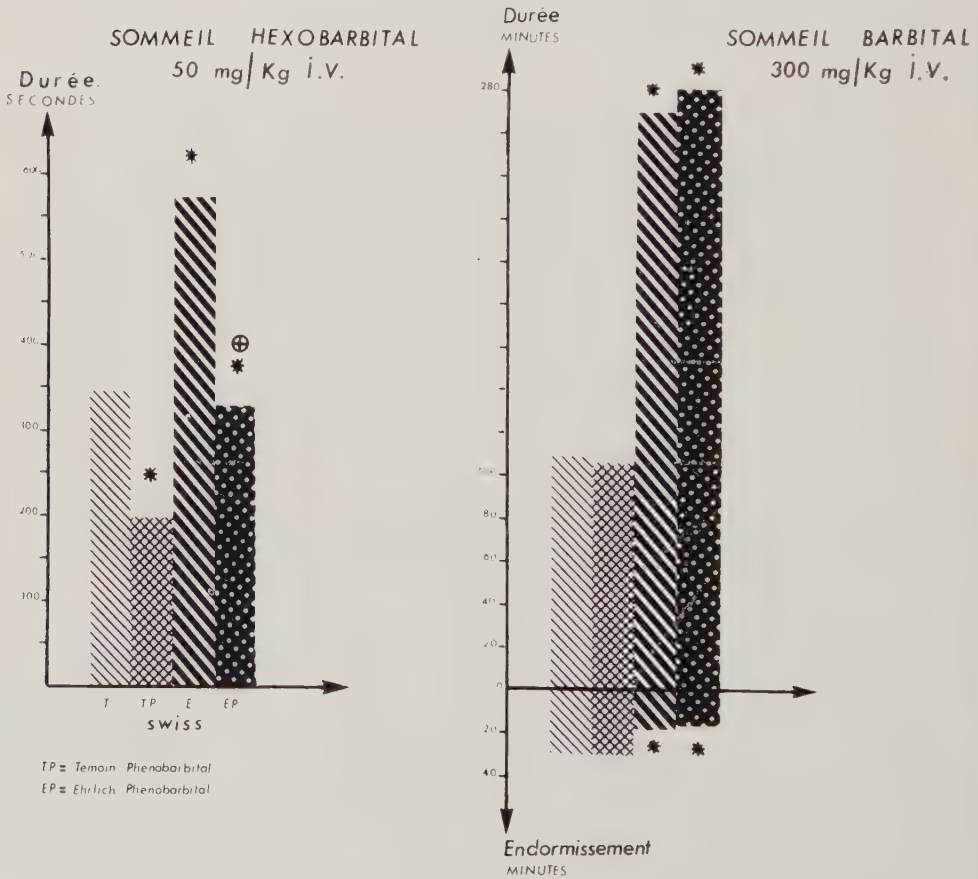
Les résultats expérimentaux font l'objet du tableau n° 25 et du graphique n° 16 ; ils suscitent les commentaires suivants :

— chez l'animal sain ou cancéreux, l'activité hypnotique de l'hexobarbital est diminuée par le prétraitement des animaux au phénobarbital, les rapports P étant respectivement égaux à 57,1 et 57,5, chiffres qui traduisent une réponse identique des animaux sains ou cancéreux à la stimulation hépatique induite par le phénobarbital. Contrairement à FOUTS (1963), qui ne constate pas d'induction chez les animaux atteints d'un hépatome (hépatomes de NOVIKOFF, de MORRIS 5123 ou induits par le jaune de

beurre), il est apparu que, dans nos conditions expérimentales l'état cancéreux, à un stade précoce ne modifie pas l'effet inducteur enzymatique du phénobarbital ;

— que ce soit chez la souris saine ou cancéreuse, l'induction enzymatique réalisée par le phénobarbital ne modifie pas les durées du sommeil expérimental au barbital, témoignant ainsi de la non métabolisation hépatique de celui-ci aussi bien chez la souris Swiss atteinte d'une tumeur ascitique d'Ehrlich que chez la souris saine ;

— l'induction enzymatique par le phénobarbital laisse persister l'exaltation, par l'état cancéreux des effets hypnotiques des barbituriques, hexobarbital et barbital.



INDUCTION DES HYDROXYLASES DES MICROSOMES DU FOIE SOURIS PRETRAITEES PAR LE PHENOBARBITAL

GRAPHIQUE N° 16

HEXOBARBITAL SODIQUE 50 mg/Kg I.V. 10 sec.	SOURIS SWISS	SOURIS SWISS EHRLICH 5e Jour	SOURIS SWISS INDUITES PHENOBARBITAL	EHRLICH 5e Jour INDUITES PHENOBARBITAL
NOMBRE ANIMAUX	25	25	25	25
POURCENTAGE SOMMEIL	100	100	100	100
TEMPS ENDORMISSEMENT	0	0	0	0
DUREE DU SOMMEIL (secondes)	347 ±21	574 ✱ ±44	198 ✱ ± 9	330 ✱ ⊕ ±12,5
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		65		
DIMINUTION % DE LA DUREE DU SOMMEIL			43	42,5

✱ $p < 0,001$ par rapport aux temoins sains ⊕ $p < 0,001$ par rapport aux témoins cancéreux

BARBITAL SODIQUE 300 mg/Kg I.V. 10 sec.	SOURIS SWISS	SOURIS SWISS EHRLICH 5e Jour	SOURIS SWISS INDUITES PHENOBARBITAL	EHRLICH 5e Jour INDUITES PHENOBARBITAL
NOMBRE ANIMAUX	25	25	25	25
POURCENTAGE SOMMEIL	100	100	100	100
TEMPS ENDORMISSEMENT (minutes)	25.14 ±0.36	19.00 ✱ ±0.17	25.00 ±0.43	17.00 ✱ ±0.46
DUREE DU SOMMEIL (minutes)	108.00 ±5.57	270.00 ✱ ±17.30	106.29 ±4.06	280.00 ✱ ±18.30
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		150		
DIMINUTION % DE LA DUREE DU SOMMEIL			1,4	0

✱ $p < 0,001$ par rapport aux temoins sains

TABLEAU N° 25

PENTHIOBARBITAL SODIQUE 40 mg/Kg i.V.	Souris Swiss	Souris Swiss Ehrlich 6e Jour	Souris Swiss Induites Chlordane	Souris Swiss Ehrlich 6e Jour Induites
NOMBRE ANIMAUX	16	16	16	16
POURCENTAGE DE SOMMEIL	100	100	100	100
TEMPS ENDORMISSEMENT secondes	0	0	0	0
DUREE DU SOMMEIL secondes	325 ± 21	1136 * ± 62	194 * ± 9	605 *⊕ ± 36
AUGMENTATION % DUREE DU SOMMEIL		250		86
DIMINUTION % DUREE DU SOMMEIL			40,3	46,7

*p<0,001 par rapport aux témoins sains

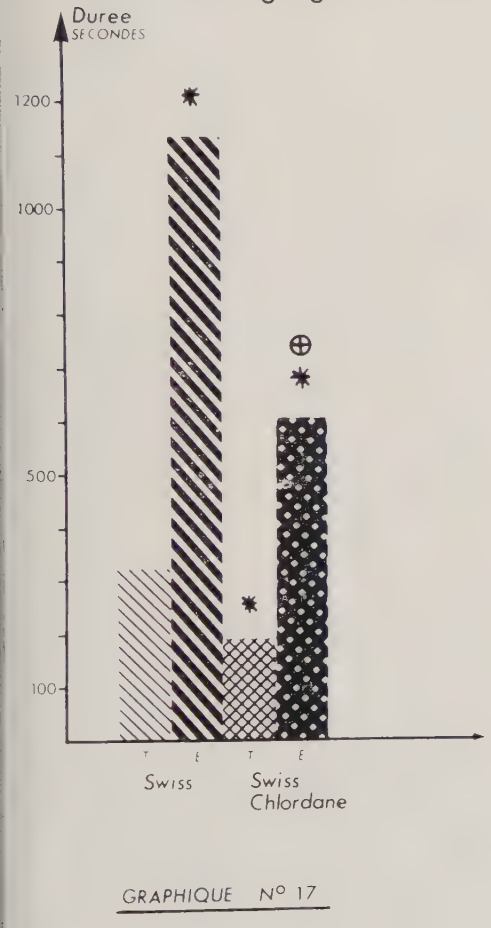
⊕p<0,001 par rapport aux témoins cancéreux

BARBITAL SODIQUE 300 mg/Kg i.V.	Swiss	Swiss Ehrlich 6e Jour	Swiss Induites Chlordane	Swiss Ehrlich 6e Jour Induites
NOMBRE ANIMAUX	20	20	20	20
POURCENTAGE DE SOMMEIL	100	100	100	100
TEMPS ENDORMISSEMENT minutes	24.45 ± 1.06	18.03 * ± 0.44	24.24 ± 0.41	18.09 * ± 0.46
DUREE DU SOMMEIL minutes	79.18 ± 4.58	170.30 * ±11.54	78.42 ± 4.36	168.36 * ± 9.58
AUGMENTATION % DUREE DU SOMMEIL		115		112,6
DIMINUTION % DUREE DU SOMMEIL			0,76	1,1

*p < 0.001 par rapport aux témoins sains

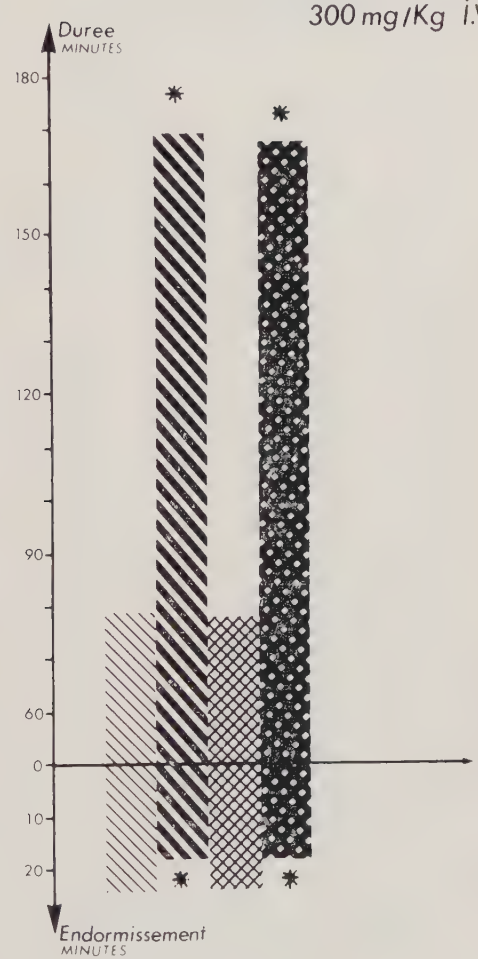
TABLEAU N° 26

SOMMEIL PENTHIOBARBITAL
40 mg/Kg I.V.



GRAPHIQUE N° 17

SOMMEIL BARBITAL
300 mg/Kg I.V.



PENTHIOBARBITAL SODIQUE 40 mg/Kg I.V.	Souris Dba_2	Souris Dba_2 L 1210 6e Jour	Souris Dba_2 Induites Chlordane	Souris Dba_2 L 1210 6e Jour Induites
NOMBRE D ANIMAUX	16	16	16	16
POURCENTAGE DE SOMMEIL	100	100	100	100
TEMPS ENDORMISSEMENT Secondes	0	0	0	0
DUREE DU SOMMEIL Secondes	308 ± 17	1310 * ± 61	146 * ± 9	547 *⊕ ± 43
AUGMENTATION % DUREE DU SOMMEIL		325		77,5
DIMINUTION % DUREE DU SOMMEIL			52,7	58,2

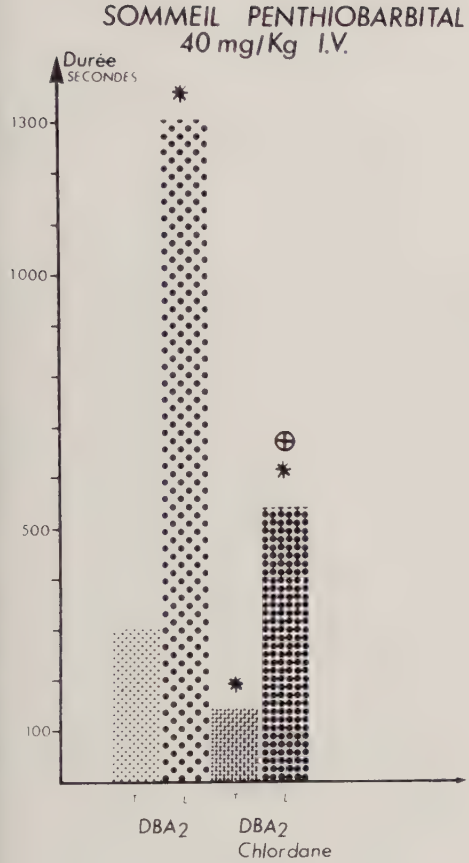
* $p < 0.001$ par rapport aux témoins sains

⊕ $p < 0.001$ par rapport aux témoins cancéreux

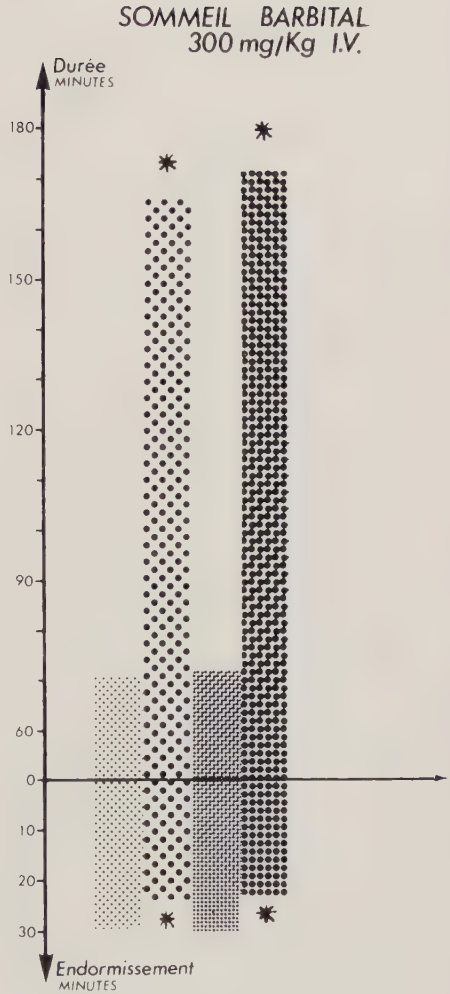
BARBITAL SODIQUE 300 mg/Kg I.V.	Dba_2	Dba_2 L 1210 6e Jour	Dba_2 Induites Chlordane	Dba_2 L 1210 6e Jour Induites
NOMBRE ANIMAUX	20	20	20	20
POURCENTAGE DE SOMMEIL	100	100	100	100
TEMPS ENDORMISSEMENT minutes	29.42 ± 0.46	23.48 * ± 1.30	29.54 ± 0.48	23.15 * ± 1.32
DUREE DU SOMMEIL minutes	71.36 ± 3.17	166.06 * ± 10.36	72.36 ± 5.18	171.30 * ± 15.42
AUGMENTATION % DUREE DU SOMMEIL		132		139,5
DIMINUTION % DUREE DU SOMMEIL			0	0

* $p < 0.001$ par rapport aux temoins sains

TABLEAU N° 27



GRAPHIQUE N° 18



PENTHIOBARBITAL SODIQUE 20 mg/Kg I.V.	Rats Wistar	Rats Wistar Zajdela 6e Jour	Rats Wistar Induits Chlordane	Rats Wistar Zajdela 6e Jour Induits
NOMBRE ANIMAUX	15	15	15	15
POURCENTAGE DE SOMMEIL	100	100	100	100
TEMPS ENDORMISSEMENT	0	0	0	0
DUREE DU SOMMEIL minutes	5.54 ±0.15	55.12 ± 2.50 *	2.36 ±0.12 *	30.20 ± 0.57 * ⊕
AUGMENTATION % DUREE DU SOMMEIL		836		415
DIMINUTION % DUREE DU SOMMEIL			56	45

* p<0,001 par rapport aux témoins sains

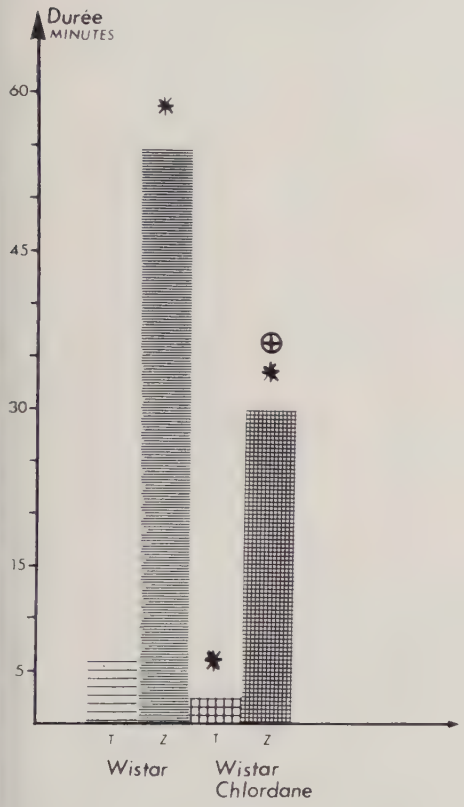
⊕ p<0,001 par rapport aux témoins cancéreux

BARBITAL SODIQUE 200 mg/Kg I.V.	Wistar	Wistar Zajdela 6e Jour	Wistar Induits Chlordane	Wistar Zajdela 6e Jour Induits
NOMBRE ANIMAUX	20	20	20	20
POURCENTAGE DE SOMMEIL	100	100	100	100
TEMPS ENDORMISSEMENT minutes	21.24 ±0.35	14.18 ±0.32 *	21.18 ±0.29	14.36 ±0.32 *
DUREE DU SOMMEIL minutes	63.30 ±2.33	133.39 ± 8.07 *	62.00 ±3.04	131.00 ± 6.55 *
AUGMENTATION % DUREE DU SOMMEIL		110.5		106
DIMINUTION % DUREE DU SOMMEIL			2.4	2

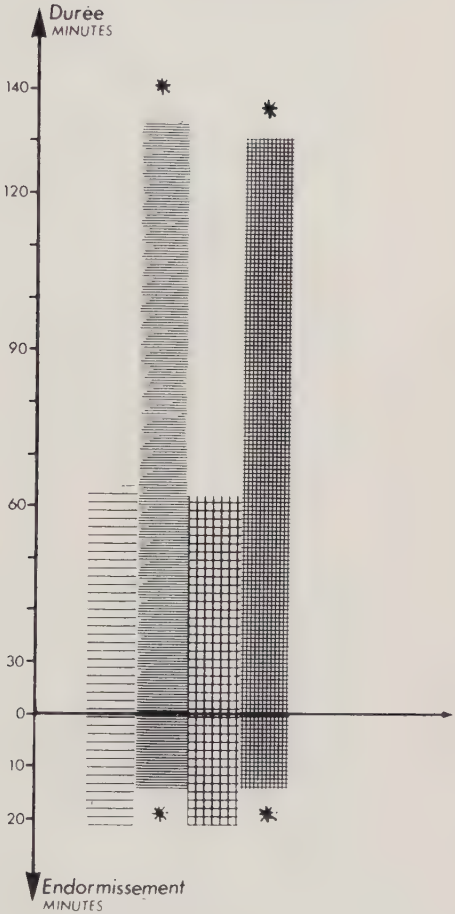
* p < 0.001 par rapport aux témoins sains

TABLEAU N° 28

SOMMEIL PENTHIOBARBITAL
20 mg/Kg I.V.



SOMMEIL BARBITAL
200 mg/Kg I.V.



GRAPHIQUE N° 19

— à la fois chez les souris Swiss ou DBA_2 saines ou cancéreuses et chez le rat Wistar sain ou malade, l'activité hypnotique du penthiobarbital se trouve diminuée par le prétraitement des animaux au chlordane ; les rapports P, définis précédemment, sont en effet les suivants :

- 59,6 chez la souris Swiss et 53,2 chez la souris Swiss Ehrlich,
- 47,4 chez la souris DBA_2 et 41,7 chez la souris DBA_2 L 1210,
- 44 chez le rat Wistar et 54,9 chez le rat Wistar Zajdela.

Ces résultats montrent que l'induction enzymatique des microsomes hépatiques peut être réalisée par le chlordane aussi bien chez le cancéreux que chez l'animal sain et que l'intensité de l'induction n'est pratiquement pas modifiée par l'état pathologique ;

— que ce soit chez les souris et les rats cancéreux ou non, le prétraitement au chlordane ne modifie pas les durées du sommeil expérimental au barbital, confirmant ainsi sa non métabolisation hépatique ;

— que les animaux aient été ou non prétraités par le chlordane, on observe toujours la même différence d'activité hypnotique chez les sujets sains et cancéreux.

Les recherches que nous avons effectuées sur les différences d'activité de quelques barbituriques en fonction de l'espèce, de la race, de l'état pathologique des animaux, ont conduit à des résultats confirmant nos précédentes observations relatives aux variations des effets narcotiques des anesthésiques généraux volatils. Elles nous ont révélé en effet que l'action hypnotique était moins intense chez la souris DBA_2 que chez la souris Swiss, exaltée, au contraire, chez le rat Wistar et chez l'ensemble des animaux cancéreux.

Le fait que les trois cancers expérimentaux exaltent, dans des proportions comparables, l'activité hypnotique de barbituriques possédant des voies métaboliques différentes permettait de douter d'un défaut de catabolisme hépatique comme cause probable des variations observées. Nous sommes effectivement parvenu à démontrer que l'état cancéreux ne modifie pas les retentissements pharmacodynamiques d'une intoxication hépatique ou d'une induction enzymatique.

Que le foie soit fonctionnel ou non, que son activité enzymatique soit exaltée ou non, on observe toujours les mêmes différences d'activité entre les animaux sains et cancéreux. Bien plus, il a été prouvé que chez l'animal cancéreux comme chez son homologue sain l'intoxication hépatique au tétrachlorure de carbone intensifie les effets hypnotiques du penthiobarbital sans modifier l'action du barbital et que l'induction enzymatique par le phénobarbital ou le chlordane diminue l'activité respectivement de l'hexobarbital ou du penthiobarbital sans altérer l'action du barbital. **Il semble donc établi que l'exaltation, par l'état cancéreux, des effets hypnotiques des barbituriques relève d'une autre cause que d'un défaut de catabolisme hépatique.**

CHAPITRE III

Anesthésiques généraux non volatils

Ayant observé des similitudes dans les variations, en fonction de l'espèce, de la race et de l'état pathologique des animaux, des effets narcotiques d'anesthésiques généraux volatils et de barbituriques, nous avons recherché si des résultats identiques pouvaient être obtenus avec un autre groupe d'anesthésiques généraux non volatils ni barbituriques : hydroxydione succinate de sodium et propanidide, l'un et l'autre administrés par voie intraveineuse.

HYDROXYDIONE SUCCINATE DE SODIUM

La dose de 20 mg/kg retenue initialement - dose utilisée en anesthésie humaine - ne s'étant pas montrée hypnotique chez la souris saine nous avons été amené à étudier des effets de doses supérieures, 40 et 60 mg/kg chez l'animal sain ou cancéreux.

La dose de 20 mg/kg est administrée aux animaux cancéreux, rats et souris, le 5e jour après la greffe ; un essai supplémentaire est pratiqué le 10e jour sur des souris Swiss Ehrlich ponctionnées ou non. Les effets de la dose de 40 mg/kg sont étudiés le 4e jour après la transmission de la maladie chez les rats et les souris des deux races et ceux résultant de l'injection de 60 mg/kg, le 5e jour après la greffe chez les seules souris.

Les résultats sont regroupés dans les tableaux nos 29 et 30 qu'illustre le graphique no 20.

HYDROXYDIONE Succinate de Sodium 20 mg/Kg I.V. 10 secondes	SOURIS SWISS	SOURIS SWISS EHRLICH 5e Jour	SOURIS SWISS EHRLICH 10e Jour	SWISS EHRLICH 10e Jour Ponctionnées	SOURIS DBA_2	SOURIS DBA_2 L 1210 5e Jour	RATS WISTAR	RATS WISTAR ZAJDELA 5e Jour
NOMBRE ANIMAUX	20	20	20	20	20	20	20	20
POURCENTAGE SOMMEIL	0	0	90	80	0	0	90	100
TEMPS ENDORMISSEMENT (secondes)	0	0	112,2 ± 22,2 *	115 ± 14,9 *	0	0	291,7 ± 12	171 ± 9 *
DUREE DU SOMMEIL (minutes)	0	0	12,11 ± 2,12 *	11,59 ± 1,05 *	0	0	10,07 ± 0,47	27,00 ± 1,16 *
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL								167

* $p < 0,001$ par rapport aux temoins sains

TABLEAU N° 29

HYDROXYDIONE *Succinate de Sodium* 40 mg/Kg I.V. 10 secondes	SOURIS SWISS	SWISS EHRLICH 4e Jour	SOURIS DBA 2	DBA2 L 1210 4e Jour	RATS WISTAR	WISTAR ZAJDELA 4e Jour
NOMBRE ANIMAUX	20	20	20	20	20	20
POURCENTAGE SOMMEIL	25	75	15	40	100	100
TEMPS ENDORMISSEMENT (secondes)	100 ± 34.1	133 ± 10 4	146.7 ± 34.5	131.2 ± 26.3	181.7 ± 4.6	125.7 * ± 6.6
DUREE DU SOMMEIL (minutes)	11.21 ± 1.57	17.02 * ± 2.39	15.01 ± 2.36	21.10 * ± 1.48	33.44 ± 1.24	49.15 * ± 2.01
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		50.1		40.8		46

* $p < 0.001$ par rapport aux témoins sains

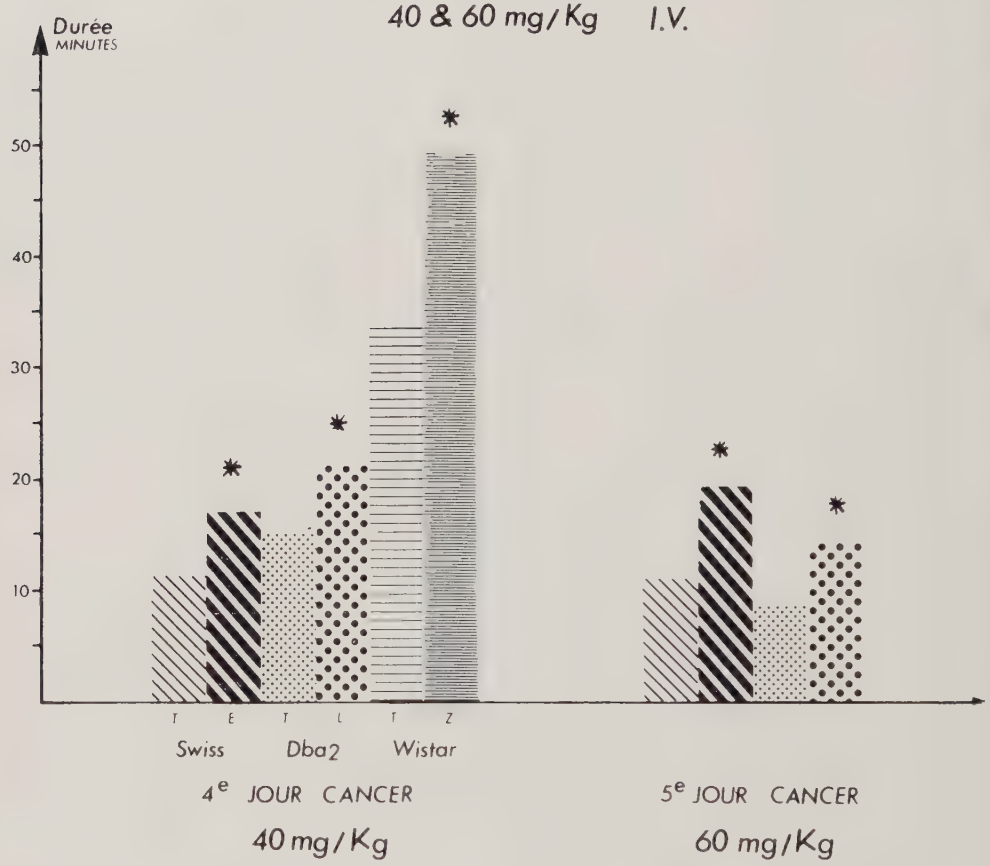
HYDROXYDIONE *Succinate de Sodium* 60 mg / Kg I.V. 10 secondes	SOURIS SWISS	SWISS EHRLICH 5e Jour	SOURIS DBA2	DBA2 L 1210 5e Jour
NOMBRE ANIMAUX	15	15	15	15
POURCENTAGE SOMMEIL	100	100	100	100
TEMPS ENDORMISSEMENT (secondes)	125 ± 9.5	95.7 * ± 3.5	180 ± 7.5	130.7 * ± 5.4
DUREE DU SOMMEIL (minutes)	11.00 ± 1.57	19.12 * ± 0.35	8.36 ± 0.28	14.24 * ± 0.26
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		74.5		67.4

* $p < 0.001$ par rapport aux témoins sains

TABLEAU N° 30

SOMMEIL HYDROXYDIONE Succinate Sodium

40 & 60 mg/Kg I.V.



GRAPHIQUE N° 20

Les cancers expérimentaux exaltent les actions hypnotiques de l'hydroxydione succinate de sodium ; les trois caractéristiques expérimentales de l'activité hypnotique, pourcentage d'animaux endormis, temps d'endormissement et durée du sommeil, sont modifiées par l'état pathologique dans le sens de l'exacerbation des effets.

Ainsi le pourcentage de souris Swiss endormies, nul à la dose de 20 mg/kg atteint 90 p. 100, 10 jours après la greffe d'une ascite d'Ehrlich. A la dose de 40 mg/kg, l'influence de l'état cancéreux, au stade précoce de quatre jours, est très nette sur le pourcentage des animaux endormis : 25 p. 100 chez la souris Swiss, contre 75 p. 100 chez la souris Swiss Ehrlich, 15 p. 100 chez la souris DBA_2 contre 40 p. 100 chez la souris DBA_2 leucémique. L'incidence de l'état pathologique cancéreux sur le temps d'endormissement est significative chez le rat aux trois doses étudiées. La diminution n'est significative chez les souris cancéreuses qu'à la dose la plus élevée, les deux autres doses n'entraînant chez les animaux sains qu'un pourcentage de sommeil trop faible pour permettre un calcul valable. L'augmentation de la durée du sommeil est évidente aux trois doses expérimentées. Pour la dose la plus faible, la tumeur ascitique d'Ehrlich fait apparaître le sommeil ; pour les doses supérieures les augmentations sont significatives quel que soit le cancer envisagé et sont proches de celles relevées avec les hypnotiques barbituriques.

La ponction aseptique subtotale du liquide d'ascite chez la souris Swiss Ehrlich au dixième jour de l'évolution de la maladie laisse subsister l'action exaltatrice du cancer puisque les durées de sommeil des animaux malades ponctionnés ou non ne diffèrent pas de façon significative.

Si la dose faible n'est pas hypnotique chez la souris Swiss ou DBA_2 elle entraîne déjà un pourcentage de sommeil de 90 p. 100 chez le rat Wistar. Ce pourcentage atteint 100 p. 100 à la dose de 40 mg/kg alors qu'il n'est encore que de 25 chez la souris Swiss et de 15 chez la souris DBA_2.

La dose de 60 mg/kg permet enfin d'accréditer la souris DBA_2 d'une moindre sensibilité aux effets de l'hydroxydione : temps d'endormissement plus long et durée de sommeil plus courte.

PROPANIDIDE

Le propanidide (di-éthylcarbamoylméthoxy-4-3 allyl benzène) est un anesthésique général utilisé en clinique par voie intraveineuse à la dose de 10 mg/kg.

Le propanidide est administré par voie intraveineuse aux doses de 10 et 20 mg/kg respectivement le 6e ou 5e jour après la greffe.

Le tableau n° 31 et le graphique n° 21 résument l'ensemble des résultats expérimentaux que nous avons obtenus et qui peuvent être interprétés de la façon suivante :

— l'état pathologique exacerbe les effets hypnotiques du propanidide en augmentant à la fois le pourcentage des animaux endormis et les durées du sommeil ;

— comme l'indiquent les pourcentages d'animaux endormis notamment après l'administration de la dose la plus faible, l'animal le plus réceptif au propanidide semble être le rat Wistar alors que la souris DBA_2 se révèle la moins sensible.

De même que les anesthésiques volatils ou les barbituriques, l'hydroxydione succinate de sodium et le propanidide s'avèrent :

plus actifs chez les animaux cancéreux que chez les animaux sains,

moins actifs chez la souris DBA_2 que Swiss,

plus actifs chez le rat Wistar que chez la souris.

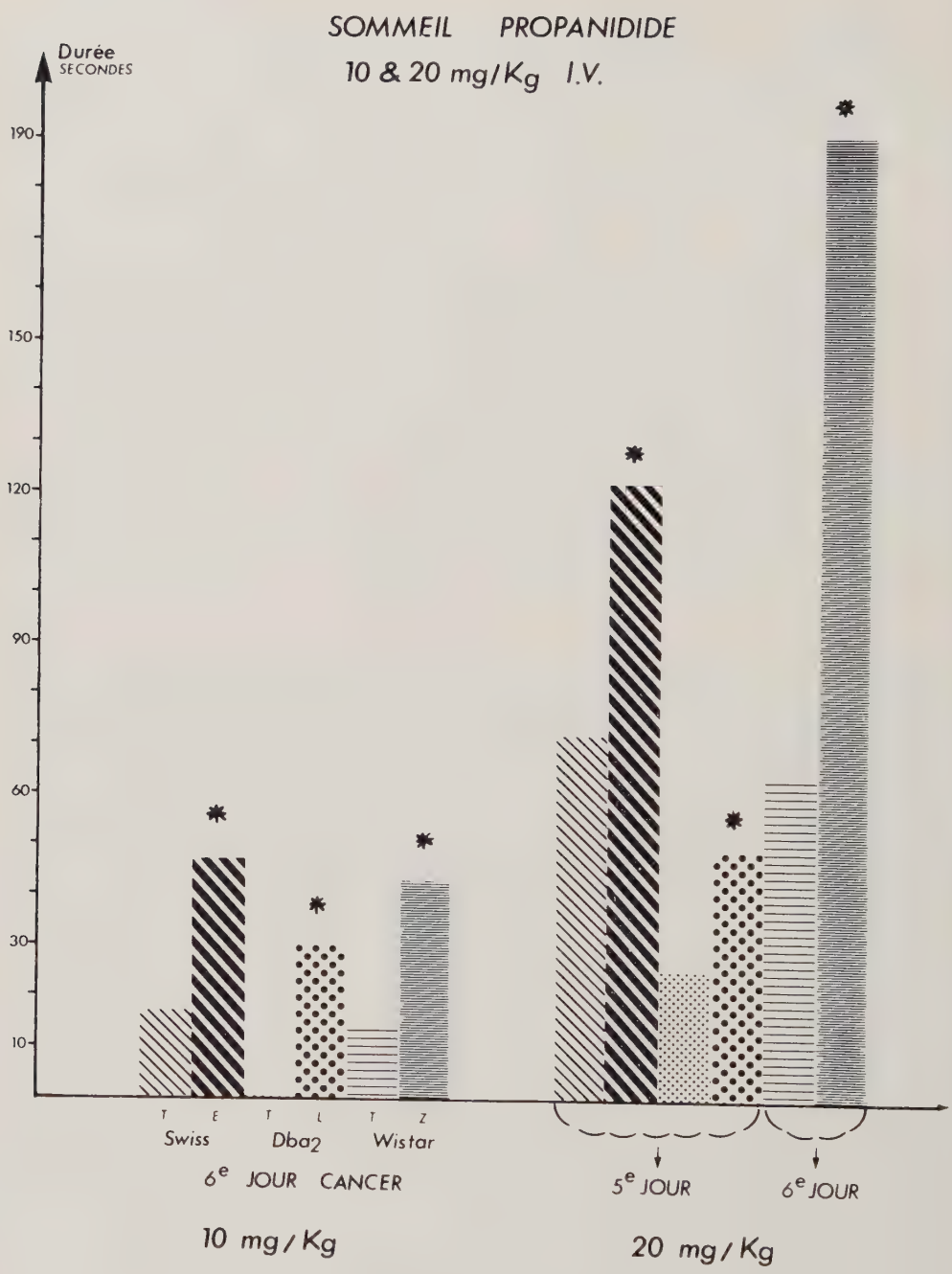
PROPANIDIDE 10 mg/Kg i.V. 10 secondes	SOURIS SWISS	SWISS EHRLICH 6e Jour	SOURIS DBA2	DBA2 L 1210 6e Jour	RATS WISTAR	WISTAR ZAJDELA 6e Jour
NOMBRE ANIMAUX	20	20	20	20	20	20
POURCENTAGE SOMMEIL	25	90	0	35	65	100
TEMPS ENDORMISSEMENT	0	0	0	0	0	0
DUREE DU SOMMEIL (secondes)	16.8 ± 2	46.6 * ± 3.7	0	30 * ± 3.3	12.8 ± 2	43 * ± 4.1
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		177				235

* $p < 0.001$ par rapport aux témoins sains

PROPANIDIDE 20 mg/Kg i.V. 10 secondes	SOURIS SWISS	SWISS EHRLICH 5e Jour	SOURIS DBA2	DBA2 L 1210 5e Jour	RATS WISTAR	WISTAR ZAJDELA 5e Jour
NOMBRE ANIMAUX	20	20	20	20	20	20
POURCENTAGE SOMMEIL	100	100	45	80	100	100
TEMPS ENDORMISSEMENT	0	0	0	0	0	0
DUREE DU SOMMEIL (secondes)	71.7 ± 4.2	122.5 * ± 7.6	25 ± 3.5	48.7 * ± 3.5	62.7 ± 2.8	190.2 * ± 6.3
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		71		95		203

* $p < 0.001$ par rapport aux témoins sains

TABLEAU N° 31



GRAPHIQUE N° 21

CHAPITRE IV

Tranquillisants

Les recherches que nous avions effectuées en prélude à ce travail de thèse nous avaient montré que l'état cancéreux est susceptible d'exalter les effets hypnotiques des barbituriques et d'intensifier l'action potentialisatrice de substances telles que la réserpine ou le méprobamate sur le sommeil provoqué par le penthiobarbital.

Ayant précisé l'exaltation, par l'état cancéreux, des effets narcotiques d'anesthésiques généraux volatils ou non et de plusieurs barbituriques, il nous a paru utile d'étendre nos recherches à l'étude des variations des effets dépresseurs de tranquillisants mineurs (méprobamate et chlordiazepoxide) et majeurs (chlorpromazine et réserpine).

Ce travail a été effectué selon deux voies différentes :

— évaluation chez les souris Swiss et DBA_2 saines et cancéreuses des interférences d'action avec les barbituriques,

— étude de l'activité psycholeptique proprement dite par des méthodes pharmacologiques classiques telles le « test de la traction » chez la souris et l'**openfield** chez le rat.

POTENTIALISATION DU SOMMEIL BARBITURIQUE

A la suite des travaux de BRODIE et coll. (1955) qui observaient sous l'effet de la réserpine et de la chlorpromazine une augmentation de la durée du sommeil provoqué par l'hexobarbital sans pour autant que la biotrans-

formation du barbiturique ni sa pénétration dans le cerveau soient modifiées, de nombreux auteurs ont considéré la propriété de potentialiser le sommeil barbiturique comme une preuve d'activité psycholeptique.

C'est ainsi que BOISSIER et PAGNY (1960) démontrent la potentialisation de la narcose au pentobarbital par l'halopéridol et que FROMMEL et coll. (1960) proposent pour différencier thymoanaleptiques et neuroleptiques l'étude de l'incidence de ces produits sur le sommeil induit par le phénobarbital chez le cobaye, par l'hexobarbital chez la souris et par le penthiobarbital chez le lapin. Plus près de nous, MORRIS (1966), BOISSIER et coll. (1967), BOISMARE et coll. (1967) font de la potentialisation de la narcose barbiturique un des critères expérimentaux de recherche des propriétés psycholeptiques.

Trois substances psycholeptiques ont été expérimentées chez les souris Swiss et DBA_2 saines ou cancéreuses le 5e ou 6e jour après la greffe :

— méprobamate, 200 mg/kg par voie digestive 45 mn avant le penthiobarbital ;

— réserpine, 5 mg/kg par voie sous-cutanée 4 heures avant le penthiobarbital ;

— chlordiazepoxide, 40 mg/kg par voie digestive 30 mn avant l'hexobarbital.

Les barbituriques sont administrés par voie intraveineuse à la dose de 40 mg/kg selon les modalités antérieurement décrites.

L'influence du psycholeptique est exprimée par le pourcentage d'augmentation de la durée du sommeil par rapport aux animaux correspondants sains ou cancéreux non prétraités.

L'influence du cancer est déterminée par le pourcentage d'augmentation de la durée du sommeil par rapport aux animaux sains prétraités ou non.

Les résultats sont regroupés dans les tableaux n° 32, 33, 34 qu'illustre le graphique n° 22.

Méprobamate

L'état cancéreux exalte le sommeil barbiturique plus intensément semble-t-il après injection de méprobamate,

PENTHIOBARBITAL SODIQUE 40 mg/kg 10 secondes	SOURIS SWISS	SOURIS SWISS EHRLICH 6e Jour	SOURIS DBA2	SOURIS DBA2 L 1210 5e Jour
NOMBRE ANIMAUX	20	20	20	200
POURCENTAGE SOMMEIL	100	100	100	100
LETHALITE %	0	0	0	5
DUREE DU SOMMEIL minutes	6.38 ± 0.24	18.05 ± 1.35 *	4.31 ± 0.14	8.59 ± 1.27 *
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		173		99

* $p < 0,001$ par rapport aux témoins sains

PENTHIOBARBITAL SOD. 45mn après MEPROBAMATE 200mg/kg Per os	SOURIS SWISS	SOURIS SWISS EHRLICH 6e Jour	SOURIS DBA2	SOURIS DBA2 L 1210 5e Jour
NOMBRE ANIMAUX	20	20	20	2
POURCENTAGE SOMMEIL	100	100	100	100
LETHALITE	5	5	0	20
DUREE DU SOMMEIL minutes	30.42 ± 2.31 *	120.41 ± 15.38 * ⊕	15.41 ± 1.26 *	80.16 ± 7.47 * ⊕
INFLUENCE DU MEPROBAMATE (augmentation % du sommeil)	363	567	247	793
INFLUENCE DU CANCER (augmentation % du sommeil)		293		412

* $p < 0.001$ par rapport aux temoins sains ⊕ $p < 0.001$ par rapport aux temoins sains MEPROBAMATE

TABLEAU N° 32

PENTHIOBARBITAL SODIQUE 40 mg/kg 10 secondes	SOURIS SWISS	SOURIS SWISS EHRLICH 6e Jour	SOURIS DBA_2	SOURIS DBA_2 L 1210 6e Jour
NOMBRE ANIMAUX	25	25	25	25
POURCENTAGE SOMMEIL	100	100	100	100
LETHALITE %	0	0	0	12
DUREE DU SOMMEIL minutes	5.41 ± 0.12	22.09 ± 1.19 ✱	4.54 ± 0.18	20.12 ± 1.14 ✱
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		290		312

✱ $p < 0{,}001$ par rapport aux témoins sains

PENTHIOBARBITAL SOD. 4 heures après RESERPINE 5mg/kg S.C.	SOURIS SWISS	SOURIS SWISS EHRLICH 6e Jour	SOURIS DBA_2	SOURIS DBA_2 L 1210 6e Jour
NOMBRE ANIMAUX	25	25	25	25
POURCENTAGE SOMMEIL	100	100	100	100
LETHALITE %	0	12	0	20
DUREE DU SOMMEIL minutes	5.52 ± 0.18	92.57 ± 8.24 ✱ ⊕	4.59 ± 0.25	36.30 ± 4.26 ✱ ⊕
INFLUENCE DE LA RESERPINE (augmentation % du sommeil)	3,1	320	1,4	81
INFLUENCE DU CANCER (augmentation % du sommeil)		1485		633

✱ $p < 0{,}001$ par rapport aux témoins sains ⊕ $p < 0{,}001$ par rapport aux témoins sains RESERPINE

TABLEAU N° 33

HEXOBARBITAL SODIQUE 40 mg / Kg I.V. 10 sec	Souris Swiss	Souris Swiss Ehrlich 5e Jour	Souris Dba2	Souris Dba2 L 1210 5e Jour
NOMRE ANIMAUX	20	20	20	20
POURCENTAGE SOMMEIL	100	100	100	100
DUREE DU SOMMEIL (mn)	4.55 ± 0.12	8.21 ± 0.22 *	3.24 ± 0.09	6.38 ± 0.13 *
AUGMENTATION % DE LA DUREE DU SOMMEIL		70		95

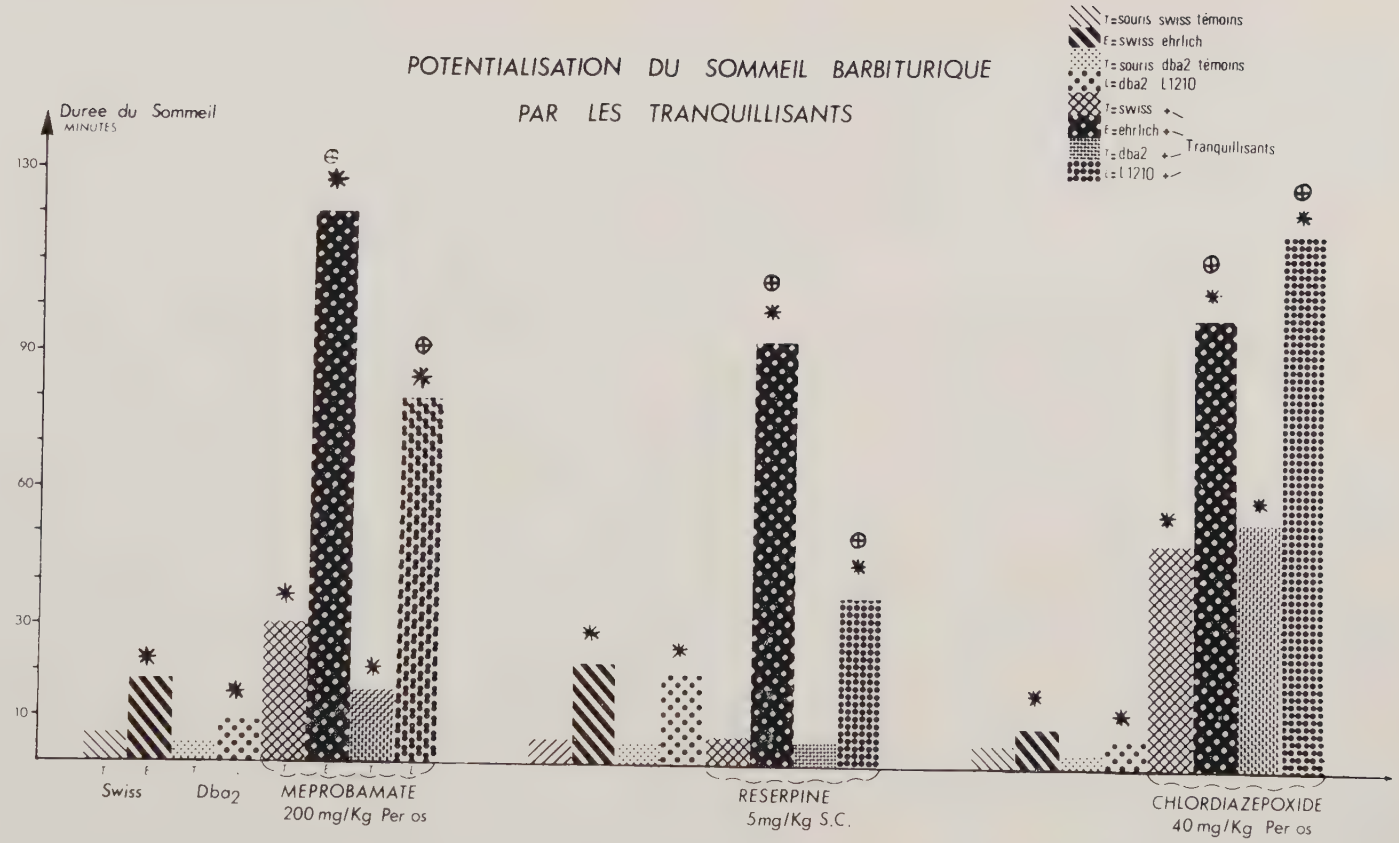
* p < 0,001 par rapport aux témoins sains

HEXOBARBITAL SODIQUE 30 minutes après CHLORDIAZEPOXIDE 40 mg/kg Per os	Souris Swiss	Souris Swiss Ehrlich 5e Jour	Souris Dba2	Souris Dba2 L 1210 5e Jour
NOMBRE ANIMAUX	20	20	20	20
POURCENTAGE SOMMEIL	100	100	100	100
DUREE DU SOMMEIL (mn)	49.08 ± 1.34 *	99.24 ± 1.48 * ⊕	54.20 ± 2.09 *	118.00 ± 3.46 * ⊕
INFLUENCE DU CHLORDIAZEPOXIDE (augmentation % temps sommeil)	899	1089	1498	1677
INFLUENCE DU CANCER (augmentation % temps sommeil)		102		117

* p < 0,001 par rapport aux témoins sains ⊕ p < 0,001 par rapport aux témoins sains CHLORDIAZEPOXIDE

TABLEAU N° 34

POTENTIALISATION DU SOMMEIL BARBITURIQUE PAR LES TRANQUILLISANTS



GRAPHIQUE N° 22

celle-ci provoquant chez l'animal cancéreux (Swiss Ehrlich et plus encore DBA_2 leucémique) une potentialisation accrue des effets hypnotiques du penthiobarbital.

La coexistence de l'état cancéreux et d'un prétraitement par le méprobamate donne donc lieu à une synergie des potentialisations à l'égard des effets hypnotiques du barbiturique.

Si la souris DBA_2 saine paraît moins sensible que la Swiss aux effets dépresseurs du méprobamate, on constate par contre que l'état cancéreux L 1210 lui confère une sensibilité accrue aux effets synergiques du tranquillisant sur le sommeil au penthiobarbital.

Réserpine

Alors que, dans nos conditions expérimentales, il n'est observé, chez les souris saines, aucune synergie par la réserpine des effets du penthiobarbital, l'état cancéreux démasque une telle propriété et ce, plus intensément chez la souris Swiss Ehrlich que chez la souris DBA_2 L 1210.

Après traitement à la réserpine l'état cancéreux entraîne une exaltation des effets hypnotiques du barbiturique bien plus marquée qu'en l'absence de tout traitement préalable.

Chlordiazépoxide

Aux doses utilisées vraisemblablement trop élevées, puisque l'allongement de la durée du sommeil à l'hexobarbital est de l'ordre de 1000 à 1500 p. 100, le chlordiazépoxide, plus actif chez la souris DBA_2, augmente les effets du barbiturique dans des conditions comparables chez les animaux sains et cancéreux.

L'état cancéreux semble toutefois intervenir de façon plus marquée sur le sommeil barbiturique lorsque les animaux ont reçu un traitement préalable par le tranquillisant.

EPREUVE DE LA TRACTION

L'action psycholeptique de la chlorpromazine, du méprobamate et du chlordiazépoxide a été mesurée chez la souris au moyen du « test de la traction » de JULOU-COURVOISIER (1957) selon la méthode préconisée par BOISSIER et coll. (1960) qui adoptent une cotation de tout ou rien basée sur la possibilité ou non pour l'animal d'effectuer son rétablissement sur la tige métallique. Pour rendre la méthode plus quantitative nous avons utilisé la cotation de 0 à 8, en usage au laboratoire, les scores suivants étant attribués en tenant compte des modalités de rétablissement des animaux.

8 = rétablissement immédiat,
6 = rétablissement difficile,
4 = rétablissement suivi de chute,
2 = tentative infructueuse,
1 = lorsque l'animal reste suspendu par les pattes antérieures,
0 = si la souris refuse de saisir la tige.

Ce procédé de cotation est d'ailleurs proche de celui utilisé par JULOU-COURVOISIER si l'on accorde les scores 8 - 6 - 4 à la réussite du rétablissement et les scores 2 - 1 - 0 à son échec.

Le « test de la traction » est réalisé sur des lots de 20 souris Swiss ou DBA_2 saines ou cancéreuses le 5e jour suivant la greffe.

La chlorpromazine est administrée aux doses de 1, 2, 5 mg/kg par voie sous-cutanée, le méprobamate à la dose de 200 mg/kg et le chlordiazépoxide à la dose de 40 mg/kg, ces deux derniers, par voie digestive.

Les traitements psycholeptiques sont appliqués après une mesure de contrôle et l'épreuve est renouvelée toutes les 30 mn jusqu'à retour des scores des animaux sains à leur valeur initiale.

Parallèlement à l'épreuve de traction et chez les seules souris recevant le méprobamate, il est procédé à la mesure de la force musculaire, celle-ci étant déterminée par la charge exprimée en grammes, que l'animal est capable de soulever pendant 5 secondes.

Les résultats sont présentés sous forme de tableaux et de courbes :

Chlorpromazine : tableau n° 35, courbes n^{os} 1, 2, 3,
Méprobamate : tableaux n^{os} 36 et 37, courbes n^{os} 4 et 6,
Chlordiazépoxide : tableau n° 36, courbe n° 5.

(les courbes illustrent les deux modalités de cotation : scores de 0 à 8 ou pourcentage d'échec).

Avant tout traitement psycholeptique l'épreuve de la traction ne permet pas de différencier de façon significative les animaux sains des animaux cancéreux, ni les souris Swiss des souris DBA_2.

Aux trois doses expérimentées la chlorpromazine exerce chez la souris cancéreuse Ehrlich ou leucémique, une activité supérieure à celle qui est observée chez les animaux sains correspondants : score inférieur, pourcentage d'échecs plus important, retour à la normale beaucoup plus lent.

L'observation des mêmes critères d'activité montre d'autre part que la chlorpromazine agit avec plus d'intensité chez la souris DBA_2 que chez la souris Swiss.

Les essais effectués avec le méprobamate et le chlordiazépoxide conduisent à des résultats identiques : exaltation de l'action tranquillisante par l'état pathologique cancéreux, plus grande activité chez la souris DBA_2 que Swiss.

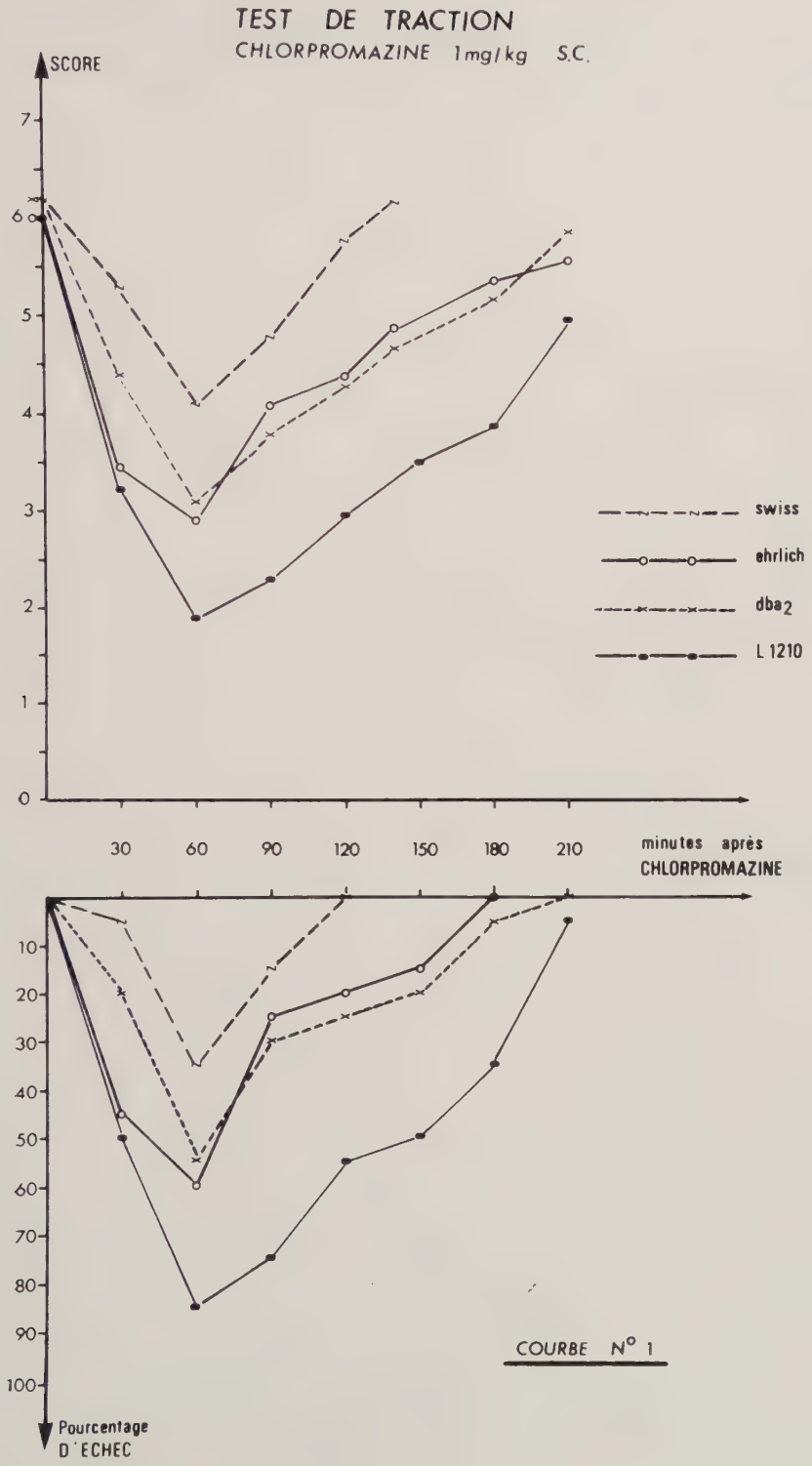
Les variations induites par le cancer ou par les différences raciales sont retrouvées lorsque nous étudions les variations de la force musculaire sous l'effet du méprobamate (tableau n° 37, courbe n° 6).

La force musculaire de la souris Swiss Ehrlich, abaissée par rapport à celle de la souris saine, est, en effet, diminuée de façon plus importante que chez cette dernière sous l'influence du tranquillisant. L'état cancéreux L 1210 augmenterait également les effets myorésolutifs du méprobamate.

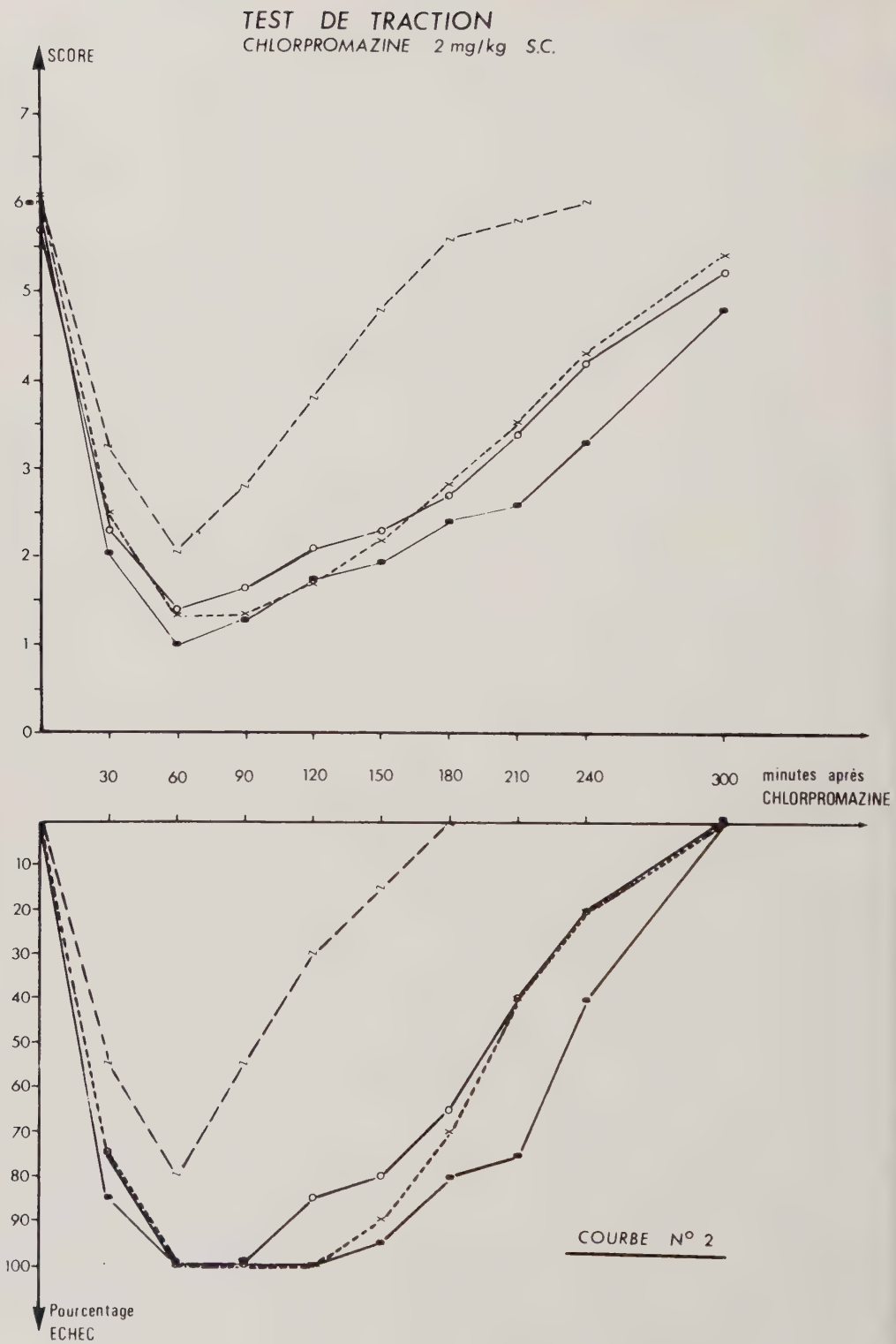
On relève en outre une activité plus marquée chez la souris DBA_2 que chez la souris Swiss, différence pouvant expliquer que chez ces animaux soumis à l'épreuve de la traction qui comporte une composante musculaire, une activité accrue des trois psycholeptiques ait été relevée.

TEMPS APRES CHLORPRO-MAZINE (minutes)	CHLORPROMAZINE 1 mg/Kg S.C.				CHLORPROMAZINE 2 mg/Kg S.C.				CHLORPROMAZINE 5 mg/Kg S.C.			
	SWISS	EHRLICH 5e Jour	DBA 2	L 1210 5e Jour	SWISS	EHRLICH 5e Jour	DBA 2	L 1210 5e Jour	SWISS	EHRLICH 5e Jour	DBA 2	L 1210 5e Jour
AVANT	6,2 ±0,14 0	6,0 ±0,14 0	6,2 ±0,14 0	6,0 ± 0 0	6,0 ± 0 0	5,7 ±0,16 0	6,1 ±0,10 0	6,0 ± 0 0	6,0 ± 0 0	5,7 ±0,16 0	6,1 ±0 18 0	6,0 ± 0 0
30	5,3 ±0,30 5	3,45±0,41 45	4,4 ±0,35 20	3,25 ±0,35 50	3,25 ±0,38 55	2,3 ±0,25 75	2,5 ±0,39 75	2,05 ±0,30 85	2,55 ±0,26 65	1,25 ±0,16 100	1,90 ±0,20 90	1,55 ± 0 13 100
60	4,1 ±0,40 35	2,90 ±0,38 60	3,1 ±0,31 55	1,90 ±0,23 85	2,05 ±0,25 80	1,4 ±0,11 100	1,35 ± 0,13 100	1,0 ±0,14 100	1,75 ± 0,16 95	0,95 ± 0,15 100	1,05 ± 0,19 100	0 70 ± 0,14 100
90	4,8 ± 0,34 15	4,1 ±0,34 25	3,8 ± 0,37 30	2,3 ± 0,32 75	2,8 ± 0,26 55	1,65 + 0,10 100	1,35 ± 0,11 100	1,3 ± 0,14 100	2,15 ± 0,48 90	1,45 ± 0,14 100	1,15 ± 0,15 100	1,1 ± 0,14 100
120	5,8 ± 0,25 0	4,4 ± 0,35 20	4,3 ± 0,36 25	2,95 ± 0,34 55	3,8 ± 0,32 30	2,1 ± 0,20 85	1,7 ± 0,11 100	1,75 ± 0,10 100	2,75 ± 0,28 65	1,95 ± 0,19 90	1,55 ± 0,11 100	1,35 ± 0,11 100
150	6,2 ± 0,14 0	4,9 ± 0,34 15	4,7 ± 0,36 20	3,55 ± 0,41 50	4,8 ± 0,34 15	2,3 ± 0,20 80	2,2 ± 0,31 90	1,95 ± 0,13 95	3,2 ± 0,31 50	2,25 ± 0,22 80	1,65 ± 0,11 100	1,45 ± 0 11 100
180		5,4 ± 0,21 0	5,2 ± 0 27 5	3,9 ± 0,37 35	5,6 ± 0,19 0	2,7 ± 0,22 65	2,8 ± 0,31 70	2,4 ± 0,18 80	4,0 ± 0,29 20	2,55 ± 0,22 70	1,65 ± 0,11 100	1,6 ± 0 11 100
210		5,6 ± 0,18 0	5,9 ± 0,23 0	5,0 ± 0,27 5	5,8 ± 0,14 0	3,4 ± 0,30 40	3,5 ± 0,32 40	2,6 ± 0,26 75	4,6 ± 0,30 10	2,95 ± 0,25 50	2,1 ± 0 16 90	1,85 ± 0 10 100
240					6,0 ± 0 0	4,2 ± 0,32 20	4,3 ± 0,34 20	3,3 ± 0,27 40	5,4 ± 0,21 0	3,7 ± 0,33 35	2,7 ± 0,22 65	2,05 ± 0,11 95
300						5,2 ± 0,23 0	5,4 ± 0,21 0	4,8 ± 0,23 0		4,5 ± 0,29 10	4,0 ± 0 30 20	3,3 ± 0 27 40

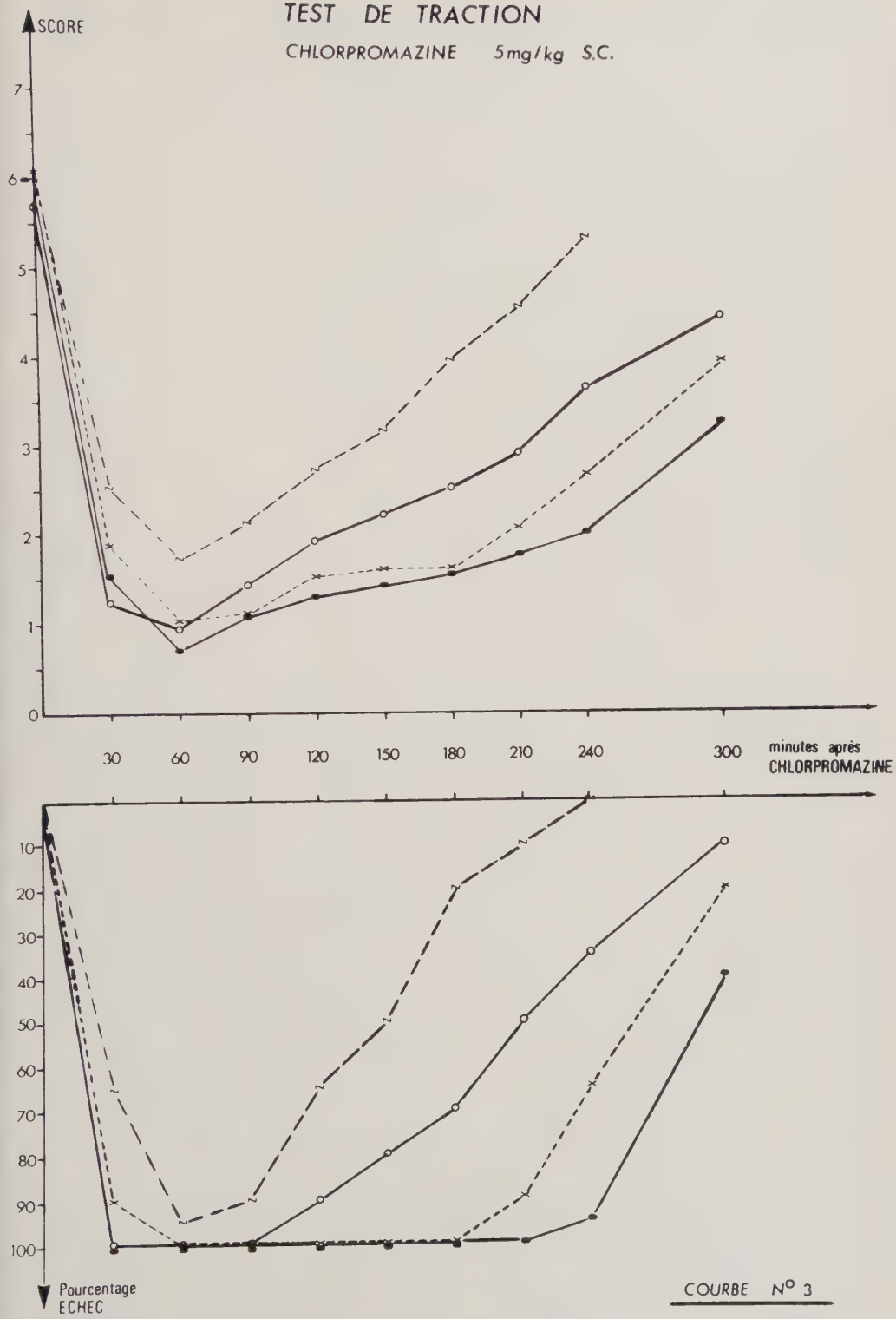
TABLEAU N° 35


TEST DE TRACTION
CHLORPROMAZINE 1mg/kg S.C.
SCORE
7
6
5
4
3
2
1
0
swiss
ehrlich
dba2
L 1210
30
60
90
120
150
180
210
minutes après
CHLORPROMAZINE
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
Pourcentage
D'ECHEC

COURBE N° 1


TEST DE TRACTION
CHLORPROMAZINE 2 mg/kg S.C.
SCORE
0
1
2
3
4
5
6
7
30
60
90
120
150
180
210
240
300
minutes après
CHLORPROMAZINE
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
Pourcentage
ECHEC

COURBE N° 2

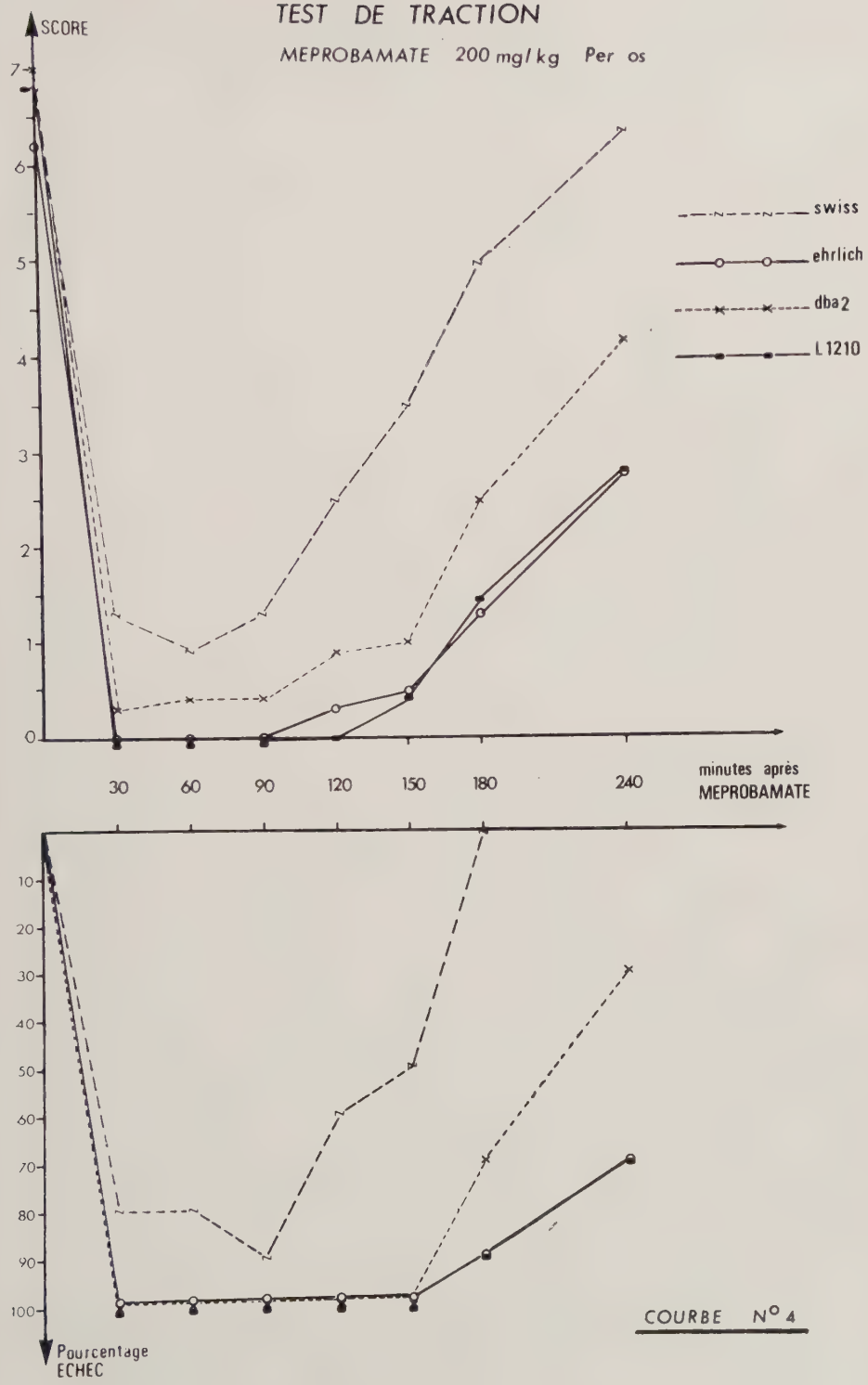

TEST DE TRACTION
CHLORPROMAZINE 5mg/kg S.C.
SCORE
7
6
5
4
3
2
1
0
30
60
90
120
150
180
210
240
300
minutes après
CHLORPROMAZINE
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
Pourcentage
ECHEC

COURBE N° 3

TEMPS APRES MEPROBAMATE (minutes)	MEPROBAMATE 200mg/kg Per os			
	SOURIS SWISS	SWISS EHRLICH 5e Jour	SOURIS DBA2	DBA2 L1210 5e Jour
AVANT	6,8 ± 0,33 0	6,2 ± 0,36 0	7,0 ± 0,33 0	6,8 ± 0,33 0
30	1,3 ± 0,67 80	0,0 ± 0 100	0,3 ± 0,21 100	0,0 ± 0 100
60	0,9 ± 0,41 80	0,0 ± 0 100	0,4 ± 0,22 100	0,0 ± 0 100
90	1,3 ± 0,58 90	0,0 ± 0 100	0,4 ± 0,22 100	0,0 ± 0 100
120	2,5 ± 0,79 60	0,3 ± 0,15 100	0,9 ± 0,24 100	0,0 ± 0 100
150	3,5 ± 0,65 50	0,5 ± 0,27 100	1,0 ± 0,33 100	0,4 ± 0,22 100
180	5,0 ± 0,45 0	1,3 ± 0,40 90	2,5 ± 0,34 70	1,4 ± 0,37 90
240	6,4 ± 0,40 0	2,8 ± 0,59 70	4,2 ± 0,55 30	2,8 ± 0,61 70

TEMPS APRES CHLORDIA-ZEPOXIDE (minutes)	CHLORDIAZEPOXIDE 40mg/kg Per os			
	SWISS	EHRLICH 5e Jour	DBA2	L1210 5e Jour
AVANT	6,4 ± 0,27 0	6,8 ± 0,41 0	7,2 ± 0,33 0	7,2 ± 0,33 0
30	2,5 ± 0,43 60	1,5 ± 0,17 100	1,7 ± 0,21 100	1,2 ± 0,20 100
60	3,0 ± 0,62 50	1,8 ± 0,13 100	2,0 ± 0,36 80	1,6 ± 0,17 100
90	4,0 ± 0,65 30	3,0 ± 0,33 50	2,4 ± 0,36 70	1,9 ± 0,28 90
120	4,6 ± 0,52 20	3,4 ± 0,31 30	3,2 ± 0,33 40	2,6 ± 0,31 70
140	6,4 ± 0,27 0	5,0 ± 0,33 0	6,2 ± 0,35 0	4,0 ± 0,52 30

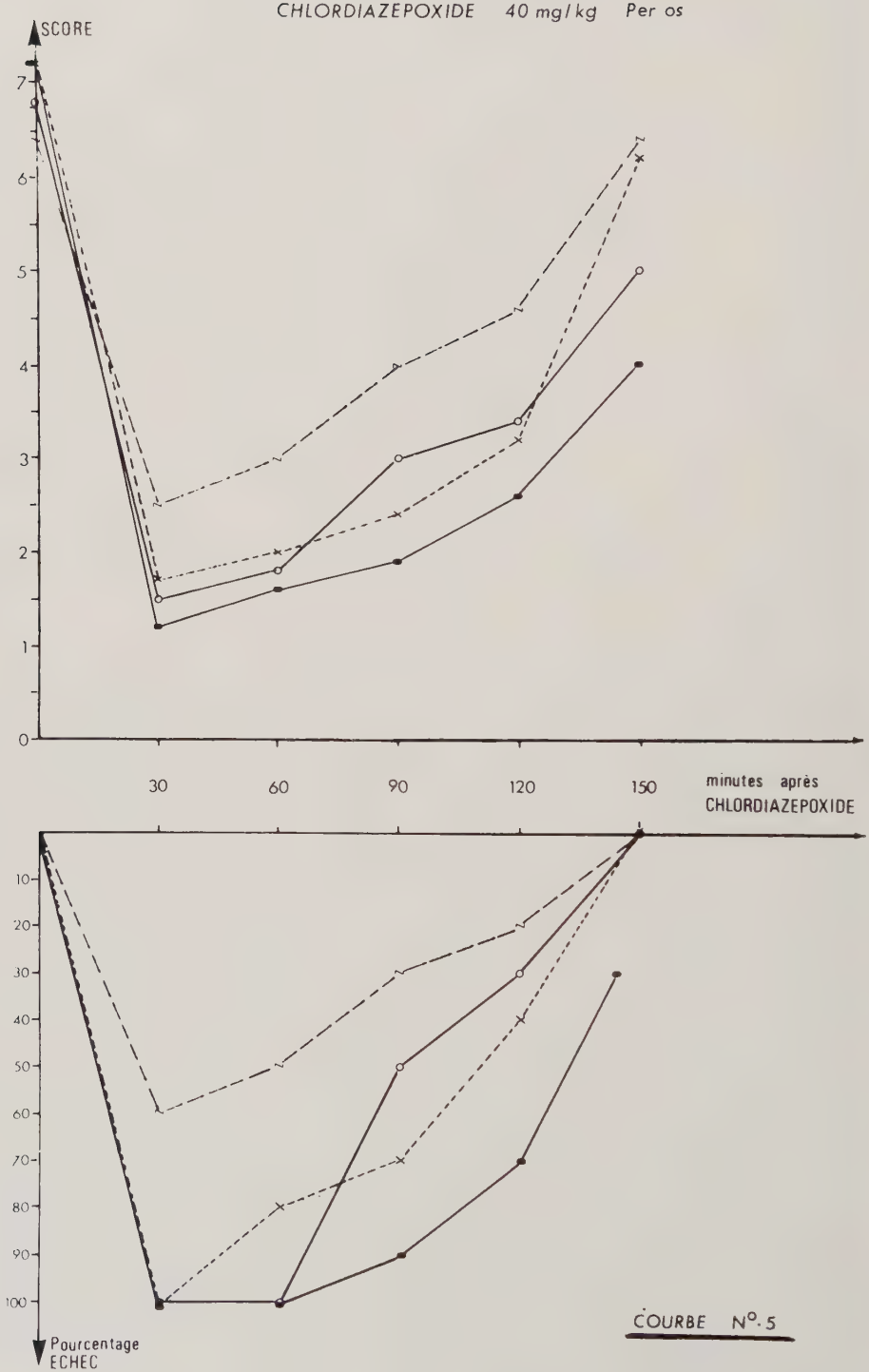
TABLEAU N° 36


TEST DE TRACTION
MEPROBAMATE 200 mg/kg Per os
SCORE
7
6
5
4
3
2
1
0
swiss
ehrlich
dba2
L1210
30
60
90
120
150
180
240
minutes après
MEPROBAMATE
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
Pourcentage
ECHEC

COURBE N° 4

TEST DE TRACTION

CHLORDIAZEPOXIDE 40 mg/kg Per os

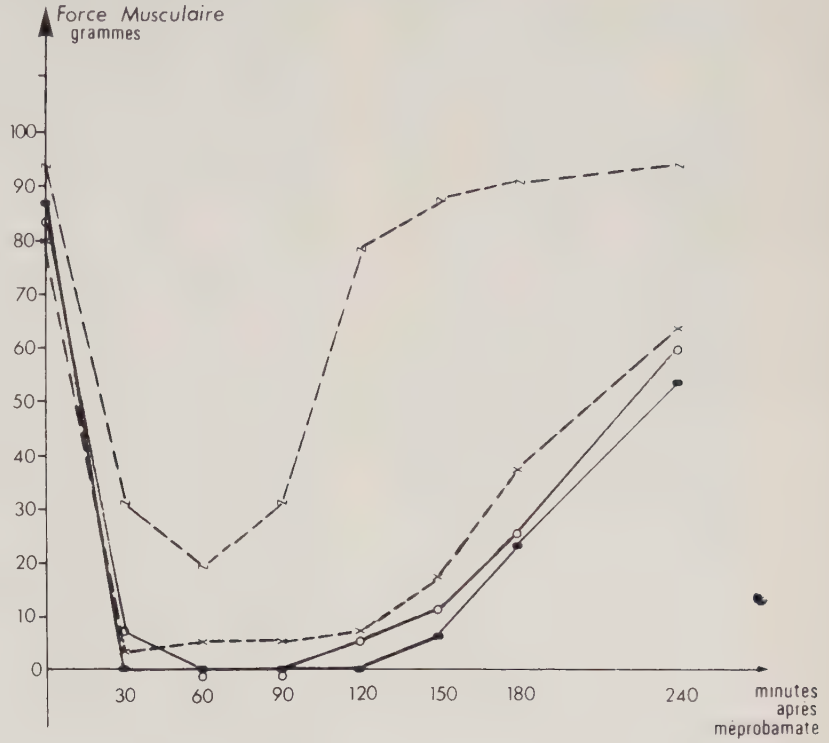


COURBE N°. 5

FORCE MUSCULAIRE APRES MEPROBAMATE 200 mg/kg Per os

TEMPS APRES MEPROBAMATE (minutes)	MEPROBAMATE 200 mg/kg Per os			
	SWISS	EHRLICH 5e Jour	DBA2	L1210 5e Jour
AVANT	94 ± 1,6	83 ± 2,1	80 ± 3,1	87 ± 3,6
30	31 ± 9,3	7 ± 3,7	3 ± 2,1	0
60	19 ± 8,6	0	5 ± 4,0	0
90	31 ± 11,8	0	5 ± 2,7	0
120	78 ± 6,1	5 ± 2,2	7 ± 3,0	0
150	87 ± 3,8	11 ± 4,1	17 ± 6,0	6 ± 3,4
180	90 ± 3,0	25 ± 5,4	37 ± 4,0	23 ± 4,0
240	93 ± 2,6	59 ± 5,7	63 ± 3,7	53 ± 6,9

TABLEAU N° 37



COURBE N° 6

OPEN-FIELD

Depuis les travaux de HALL (1934) l'*open-field* a souvent été utilisé pour étudier le comportement du rat placé dans un environnement qui ne lui est pas familier. JANSSEN et coll. (1960) montrent que les neuroleptiques sont capables, en dehors de tout phénomène ataxique, d'inhiber le comportement exploratoire et émotionnel du rat placé dans un *open-field,* notamment le nombre de redressements, l'indice de locomotion et le nombre de défécations émotionnelles, tous paramètres traduisant bien un comportement exploratoire puisque JANSSEN et coll. montrent leur diminution quand l'environnement devient familier à l'animal.

Nous utilisons l'open-field décrit par JANSSEN et coll. et modifié par DELBARRE et coll. (1970) dans le sens de l'automation qui permet d'éliminer la part de subjectivité de l'expérimentateur. L'enceinte est constituée par une chambre cylindrique de 1 m de diamètre et de 55 cm de hauteur dont le fond est divisé en 6 parties égales par l'intermédiaire de 3 diamètres lumineux solidaires de cellules photo-électriques. La partie supérieure de l'enceinte est conductrice et établit un contact électrique lorsque l'animal se lève sur ses pattes postérieures le long des parois. Une lampe de 150 watts placée à 50 cm au-dessus de l'enceinte assure l'éclairage de la chambre. Un vibreur enfin dispense un bruit constant pendant toute la durée de l'épreuve.

Nous utilisons des animaux naïfs, sains ou cancéreux, le 4e jour après la greffe.

Chaque animal est placé dans l'open-field pendant une durée de 3 mn au cours desquelles sont comptabilisés le nombre de redressements et le nombre de traversées des diamètres lumineux (indice de locomotion). Le nombre de défécations n'est pas pris en considération dans ces essais car les animaux atteints de l'hépatome ascite de Zajdela présentent le plus souvent des selles molles voire même liquides interdisant toute numération.

Deux tranquillisants sont étudiés chez l'animal sain et cancéreux dont le comportement est comparé à celui des animaux correspondants non traités.

Chlorpromazine, 2 mg/kg par voie sous-cutanée 30 mn avant l'épreuve ;

Méprobamate, 100 mg/kg par voie digestive 30 mn avant l'épreuve ;

Méprobamate, 150 mg/kg par voie digestive 50 mn avant l'épreuve ;

Les résultats sont groupés dans le tableau suivant.

ANIMAUX (Lots de 10)	TRAITEMENT	REDRESSEMENT	TRAVERSEES
WISTAR	TEMOINS	7,5 ± 0,87	29 ± 1,54
ZAJDELA		5,5 ± 1,10	27,5 ± 2,38
WISTAR	CHLORPROMAZINE	4,6 ± 0,81	15,5 ± 2,08
ZAJDELA		2,4 ± 0,74	10,9 ± 1,47
WISTAR	MEPROBAMATE 100 mg/kg	10,5 ± 1,80	39,5 ± 2,24
ZAJDELA		8,2 ± 0,90	29,4 ± 2,85
WISTAR	MEPROBAMATE 150 mg/kg	5,2 ± 0,54	19,2 ± 1,33
ZAJDELA		2,5 ± 0,50	13,3 ± 1,52

Si l'indice de locomotion qu'exprime le nombre de traversées des diamètres lumineux ne diffère pas de façon significative chez les animaux sains et cancéreux, on constate, par contre, que le nombre de redressements des animaux malades se trouve abaissé.

La chlorpromazine, le méprobamate (150 mg/kg) qui diminuent le nombre de redressements et de traversées s'avèrent toujours plus actifs chez l'animal cancéreux.

Trente minutes après son administration la dose la plus faible de méprobamate s'est au contraire révélée stimulante et ce, de manière moins intense chez le rat Zajdela.

Qu'ils soient expérimentés par les épreuves de l'open-field **ou de la traction ou qu'ils soient étudiés pour leur propriété d'augmenter le sommeil barbiturique, les tran-**

quillisants ont toujours exercé une activité dépressive supérieure chez les animaux cancéreux.

Il nous paraît particulièrement intéressant de signaler l'atténuation, chez l'animal cancéreux de l'effet d'excitation qu'induit temporairement le méprobamate à la dose de 100 mg/kg. Cette incidence de l'état cancéreux sur un état d'excitation est à rapprocher des observations que nous avons faites en périodes pré-anesthésiques (anesthésiques généraux volatils) ou pré-hypnotiques (barbital, pentobarbital). Tout semble se passer comme si l'état cancéreux qui intensifie les effets narcotiques des anesthésiques généraux, volatils ou non, et des barbituriques et accentue les effets dépresseurs des tranquillisants était susceptible inversement d'atténuer certains effets de stimulations, toutes actions qui pourraient être rapportées (modifications métaboliques mises à part) à **l'induction d'un état pseudo-dépressif** dont semblent témoigner la diminution de la force musculaire chez la souris Ehrlich et l'abaissement, chez le rat Zajdela, de l'indice comportemental à l'*open-field*.

Problème plus complexe à résoudre, celui des variations de l'action dépressive des tranquillisants en fonction de la race des souris expérimentées. Au cours de nos expériences, en effet, les souris DBA_2 s'étaient constamment montrées moins réceptives à l'égard des effets hypnotiques des anesthésiques généraux et des barbituriques. S'il s'avère que la potentialisation du sommeil barbiturique par le méprobamate est effectivement moins marquée chez ces animaux que chez les Swiss l'inverse est observé dans le cas du chlordiazépoxide. L'épreuve de la traction, d'autre part, montre que le méprobamate, la chlorpromazine et le chlordiazépoxide sont plus actifs chez la souris DBA_2. S'il est possible de rapporter cette supériorité des effets dépresseurs des trois psycholeptiques sur le rétablissement des DBA_2 au fait que la force musculaire de ces animaux subit une atteinte plus profonde, l'exaltation des effets synergiques du chlordiazépoxide sur le sommeil barbiturique demeure d'une interprétation plus complexe.

QUATRIÈME PARTIE

STIMULANTS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

L'atténuation, par l'état cancéreux, des manifestations d'excitation survenant temporairement après l'administration d'anesthésiques généraux volatils et de certains barbituriques (barbital, pentobarbital) dont les effets dépresseurs sont, par contre, toujours exaltés, nous a incité à rechercher l'influence de cet état pathologique sur l'activité pharmacodynamique de substances stimulantes du système nerveux central.

Lors d'expériences préliminaires, nous avions effectivement constaté que la réduction, par l'amphétamine, du sommeil au penthiobarbital peut différer dans son intensité suivant que les animaux soumis à l'expérimentation étaient cancéreux ou non.

Les stimulants du système nerveux central peuvent être rangés en différents groupes suivant les niveaux du névraxe où ils exercent leur activité prédominante (VALETTE, 1972). On distingue ainsi :

— les *stimulants à prédominance cérébrale,* agissant notamment sur le cortex, directement ou par l'intermédiaire des formations sous-corticales, formation réticulée ou système médio-thalamique (amphétamine),

— les *stimulants à prédominance bulbaire,* qui excitent surtout les centres cardio-vasculaires ou respiratoires, directement ou en mettant en jeu certains réflexes sino-carotidiens (lobéline, camphre, nicéthamide, picrotoxine, pentétrazol, bémégride),

— les *stimulants médullaires,* qui augmentent le pouvoir réflexogène de la moelle (strychnine).

Cette distinction, en trois groupes, n'est pas absolue en raison de la généralisation possible de l'action de ces substances lorsque les doses mises en œuvre sont élevées.

Nous avons effectué nos recherches sur trois produits stimulant préférentiellement le cortex (amphétamine), le bulbe (pentétrazol), la moelle (strychnine).

Devant la difficulté de quantifier avec précision une action excitante, nous avons limité nos investigations à l'étude des convulsions et de la léthalité frappant le rat et les souris Swiss et DBA_2 sains ou cancéreux.

CHAPITRE PREMIER

Amphétamine

TOXICITÉ DE GROUPE

A la suite de l'observation initiale de GUNN et GURD (1940) qui notaient un accroissement des effets excitants des amines sympathomimétiques chez les souris groupées, CHANCE montrait, en 1946, que le groupement des souris décuplait la toxicité aiguë de l'amphétamine. Un an plus tard, le même auteur montrait que le bruit, l'augmentation de la température ambiante ou la diminution de la surface disponible par animal étaient susceptibles d'augmenter la toxicité de l'amphétamine.

Depuis ces travaux, il a été constaté, que de nombreux facteurs exogènes et endogènes pouvaient modifier l'activité et la toxicité de l'amine sympathomimétique, apportant parfois une explication à l'influence du groupement qui aboutit à la « toxicité de groupe ». Ils ont été passés en revue par ZALIS et KAPLAN (1966), CLARK et coll. (1967), DOLFINI et coll. (1969), VALETTE (1970), PRABHU (1972) : race, sexe, poids corporel, âge, température ambiante et/ou interne, stress divers (stimulations douloureuses, élévation du niveau sonore...), hyperexcitabilité cérébrale, variations de composition biochimique ou hormonale de l'organisme, principes médicamenteux, autant de facteurs dont le retentissement sur la toxicité de l'amphétamine chez les souris isolées ou groupées a donné lieu à des interprétations diverses voire contradictoires.

Parmi les causes de variations de toxicité de l'amphétamine qui illustrent de façon particulièrement nette la grande variabilité des effets médicamenteux, notre atten-

tion a été particulièrement attirée par les influences de la race et de l'espèce.

Si l'hypertoxicité de groupe à l'amphétamine a été particulièrement étudiée chez la souris, cette espèce n'en possède pas l'exclusivité. Néanmoins, les autres espèces étudiées s'avèrent généralement moins sensibles, tels le chien (ZALIS et KAPLAN, 1966) et le rat (DELPHAUT, 1963) chez lesquels la toxicité de l'amphétamine peut toutefois se trouver exaltée sous l'influence de facteurs divers, les stress physiques (froid, chocs électriques...) par exemple qui aggravent la toxicité de l'amphétamine chez cette espèce (SALAMA et GOLDBERG, 1969) sans que les taux cérébraux des amines biogènes ni de l'amine sympathomimétique ne subissent de variations significatives entre animaux stressés ou non.

Les recherches de DOLFINI et coll. (1969) ne permettent pas de rapporter la grande variabilité de susceptibilité des diverses races de souris isolées ou groupées (DELPHAUT, 1963) vis-à-vis de l'amphétamine à une différence de pénétration de l'amine dans le cerveau.

L'origine de la mort des animaux groupés traités par l'amphétamine n'est pas parfaitement élucidée. Parmi les mécanismes invoqués un rôle prédominant a été attribué à l'hypoglycémie et à l'hyperthermie. L'hyperexcitation qui anime les animaux groupés est suivie, en effet, d'une phase dépressive précédant la mort au cours de laquelle on observe chez la souris une hypoglycémie et une hyperthermie importantes. L'hypoglycémie serait due non à des troubles de la régulation normoglycémique (insuline, glucagon) mais résulterait à la fois de l'hyperactivité motrice qui engendre une surconsommation de glucose que ne pallie pas la néoglucogénèse et d'une déplétion accrue de l'organisme en catécholamines. Mais si le glucose atténue le phénomène de la toxicité de groupe, il ne peut l'abolir. Dans ces conditions, le facteur primordial semble être l'augmentation de la température centrale (CLARK et coll. 1967) elle-même intimement liée à l'hyperactivité motrice. Une telle hyperthermie n'est pas secondaire à l'augmentation des acides gras libres circulants provoquée par l'amphétamine puisque FULLER et coll. (1972) dissocient les activités lipolytique et hyperthermisante par l'étude de dérivés β fluorosubstitués de l'amphétamine. La prédominance de l'augmentation de la température centrale est retrouvée par BEAUVALLET et coll. (1967, 1969, 1970) chez le rat, ainsi que les relations existant entre l'abaissement du taux de

la nor-adrénaline cérébrale et l'hyperthermie sans que l'on puisse déterminer avec certitude lequel de ces deux facteurs induit l'autre. L'hyperactivité semble d'ailleurs être responsable de la chute des teneurs cérébrales en catécholamine puisque BEAUVALLET et coll. (1969) observent une déplétion cérébrale identique chez le rat non amphétaminé soumis à un exercice forcé.

De nombreuses substances et notamment les neuroleptiques et les barbituriques (réserpine, chlorpromazine, promazine, phénobarbital...) s'opposent à la toxicité de groupe de l'amphétamine (PROCTOR et coll., 1966), (ZALIS et KAPLAN, 1966), (DRUDI-BARACCO et coll., 1963), la réduction de la mortalité semblant rigoureusement proportionnelle à la diminution de l'excitation et de l'hyperactivité intervenant dans la genèse de l'hyperthermie.

Après examen des travaux relatifs à l'étude du mécanisme de la toxicité de groupe il semble donc qu'interviennent l'hyperthermie, une déplétion cérébrale accrue en catécholamines et l'hyperactivité motrice, ces facteurs étant étroitement interdépendants et aboutissant à des dégénérescences multifocales des fibres myocardiques (HALPERN, 1962).

Les travaux qui ont été effectués pour tenter de savoir si des variations du métabolisme de l'amphétamine sont responsables de sa plus grande toxicité lors du groupement conduisent à des résultats divergents.

Il ne semble pas en effet qu'une pénétration cérébrale accrue d'amphétamine (CONSOLO, 1965, in VALETTE, 1970) puisse à elle seule rendre compte de l'influence toxique du groupement, les différences de sensibilité raciale (DOLFINI et coll., 1969) et l'influence du stress (SALAMA et GOLDBERG, 1969) ne s'accompagnant pas d'une modification des taux cérébraux de cette amine.

Les travaux de PRABHU (1972), d'autre part, montrent que l'induction enzymatique par le chlordane ou le phénobarbital ne modifie pas sensiblement la toxicité de groupe de l'amphétamine, ce qui semble indiquer que le catabolisme de cette amine n'est pas en cause. Le SKF 525 A, employé à titre d'inhibiteur enzymatique (50 mg/kg par voie intra-péritonéale, 30 mn après l'amphétamine) augmente par contre très notablement cette toxicité ; l'auteur interprète ces résultats apparemment divergents en admettant que le SKF 525 A exalte la toxicité de l'amphé-

tamine plus par blocage des enzymes MAO et COMT intervenant dans le catabolisme des catécholamines que par celui des hydroxylases hépatiques responsables de la transformation de l'amphétamine en dérivé para hydroxylé inactif.

La toxicité de groupe de l'amphétamine est déterminée chez la souris Swiss ou DBA_2 et chez le rat Wistar, les animaux étant sains ou cancéreux, le 5e jour après la greffe.

Les travaux de PROCTOR et coll. (1966) ayant montré que c'est l'isomère D, possédant l'activité stimulante centrale la plus marquée, qui est responsable de la toxicité de groupe, nous employons le tartrate de dexamphétamine administré par voie digestive aux doses de 25, 50, 75, 100 et 125 mg/kg à des lots de 20 souris et de 50, 100, 150 et 200 mg/kg à des lots de dix rats.

La symptomatologie de l'intoxication et la léthalité en résultant sont relevées 30 et 60 mn puis 2, 4, 6 et 24 heures après l'administration.

Pour permettre l'observation de variations en plus ou en moins de la toxicité de groupe de l'amphétamine, volontairement, nous ne nous sommes pas placé dans les conditions optimales fixées par WENZEL et BROADIE (1966), (5 souris disposant d'une surface de 125 cm^2). Chaque lot de 10 souris est placé dans un cristallisoir de 25 cm de diamètre, disposant ainsi d'environ 50 cm^2 d'espace par animal. Les rats sont groupés par lots de 5 dans des enceintes cubiques de 20 cm de côté, soit 80 cm^2 d'espace individuel.

La température à laquelle sont effectués les essais est de 22° C chez la souris et 20° C chez le rat.

Les animaux sont maintenus sous lumière artificielle pendant les 24 heures de l'expérimentation.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau n° 38.

Dès la trentième minute chez la totalité des souris saines Swiss ou DBA_2 on peut noter l'ensemble de la symptomatologie comportant toujours une excitation importante faite d'hyperactivité motrice et d'agressivité, les animaux adoptant les positions caractéristiques de combat, criant et se mordant. Ces symptômes sont plus

discrets chez les souris cancéreuses, notamment en ce qui concerne les signes d'agressivité.

Chez le rat, l'hyperexcitabilité est modérée et l'agressivité pratiquement inexistante, que ce soit chez l'animal sain ou cancéreux.

La mortalité est nulle chez les rats sains ou cancéreux ; elle affecte les souris saines de façon plus précoce que les cancéreuses.

Les valeurs des DL 50 calculées par la méthode de BEHRENS et KARBER, (1935) :

55 mg/kg chez la souris Swiss

87,5 mg/kg chez la souris Swiss Ehrlich

42,5 mg/kg chez la souris DBA_2

66,25 mg/kg chez la souris DBA_2 leucémique L 1210

témoignent effectivement d'une différence de toxicité suivant les lots d'animaux expérimentés.

L'état cancéreux diminue donc les effets toxiques de l'amphétamine chez les souris groupées ; cette influence est sensiblement identique quelle que soit la forme de cancer : sarcome d'Ehrlich ou leucémie L 1210, puisque les DL 50 augmentent respectivement de 59 et de 56 p. 100.

Contrairement à ce que nous avons relevé dans la littérature (DELPHAUT, 1963), la souris DBA_2, saine, s'est montrée plus sensible aux effets de l'intoxication de groupe de l'amphétamine que la souris Swiss, les DL 50 étant respectivement égales à 42,5 et 55 mg/kg.

Confirmant, par contre les observations de DELPHAUT, (1963), qui constatait une toxicité de groupe diminuée chez le rat, il n'a pas été possible dans nos conditions expérimentales de relever la moindre toxicité de groupe chez le rat Wistar sain ou cancéreux et ce, jusqu'à la dose de 200 mg/kg d'amphétamine.

Désirant préciser la part de la toxicité propre de l'amphétamine dans la « toxicité de groupe », nous avons étudié la symptomatologie d'une intoxication aiguë induite par une perfusion veineuse lente jusqu'à la mort des animaux.

TOXICITE DE GROUPE DE L'AMPHETAMINE

MORTALITE EN 24 HEURES

AMPHETAMINE DOSES mg/kg Per os	25	50	75	100	125	150	200
SOURIS SWISS	0	12	16	18	20		
SOURIS SWISS EHRLICH 5e JOUR	0	6	9	11	14		
SOURIS DBA 2	2	15	20	20	20		
SOURIS DBA2 L1210 5e JOUR	0	5	15	17	20		
RATS WISTAR		0		0		0	0
RATS WISTAR ZAJDELA 5e JOUR		0		0		0	0
NOMBRE ANIMAUX PAR LOT	20 souris saines ou cancéreuses 10 rats sains ou cancéreux						

TABLEAU N° 38

INFUSION VEINEUSE LENTE

Le tartrate de dexamphétamine en solution dans le soluté isotonique de chlorure de sodium est injecté par voie intraveineuse à la vitesse de 0,5 ml par minute chez le rat et de 0,2 ml par minute chez la souris.

L'infusion est poursuivie jusqu'à la mort (arrêt cardiaque), la concentration des solutions étant choisie de façon à pouvoir observer les différents signes d'excitation et d'intoxication des animaux sans que la durée de l'administration soit excessive. Cette condition est remplie avec des solutions titrant respectivement 0,5 p. 100 pour la souris et 1 p. 100 pour le rat.

Les animaux sont maintenus à la température du laboratoire (24°) après 30 minutes d'adaptation et pendant toute la durée de la perfusion. Ils sont libres de leurs mouvements, seule, la queue étant immobilisée pour permettre l'injection intraveineuse à ce niveau. Dans la mesure du possible les bruits et toute autre stimulation externe sont évités.

L'essai est effectué sur des souris Swiss et DBA_2 saines et cancéreuses, le 5e jour après la greffe et chez le rat sain ou cancéreux, le 4e, 8e ou 12e jour après la transmission de l'hépatome de Zajdela.

Les résultats sont rapportés dans le tableau n° 39.

Symptomatologie de l'intoxication mortelle

La symptomatologie de l'intoxication amphétaminique se révèle identique et discrète chez le rat, qu'il soit en bonne santé ou parvenu à un stade évolutif quelconque du cancer. Deux ou trois minutes après le début de l'infusion les animaux manifestent leur inquiétude par des cris et des tentatives de fuite ; ils sont agités de tremblements légers mais généralisés, leur poil est hérissé et ils salivent abondamment. Une phase inconstante de convulsions asphyxiques précède l'arrêt respiratoire puis la mort.

Chez la souris Swiss ou DBA_2, on relève le même tableau clinique mais les phases en sont plus nettes aussi bien chez les animaux sains que cancéreux ; le stade de convulsions asphyxiques en particulier, est aisément repérable. Comme chez le rat la symptomatologie ne permet donc pas d'établir une distinction nette entre les animaux sains et cancéreux.

AMPHETAMINE i.v. PERFUSION LENTE	SOURIS SWISS		SOURIS DBA2		RATS WISTAR			
	TEMOINS	EHRLICH 5e Jour	TEMOINS	L 1210 5e Jour	TEMOINS	ZAJDELA 4e Jour	ZAJDELA 8e Jour	ZAJDELA 12e Jour
NOMBRE ANIMAUX	12	12	12	12	20	10	10	10
CONVULSIONS INITIALES mg/kg	139,25 ± 3,25	152,75 * ± 3,43	116,17 ± 1,80	136,67 * ± 1,40				
ARRET RESPIRATOIRE mg/kg	168,92 ± 3,45	197,58 * ± 2,45	144,25 ± 2,75	161,33 * ± 1,56	154,6 ± 3,05	172,8 * ± 2,37	135,9 * ± 1,34	79,7 * ± 4,67
DOSES MINIMA MORTELLES mg/kg	199,75 ± 4,10	220,67 * ± 2,87	174,75 ± 2,97	189,25 * ± 2,19	176,2 ± 2,35	190,7 * ± 3,29	166,4 * ± 1,39	89,9 * ± 3,83

* $p \leq 0,001$ par rapport aux témoins sains

TABLEAU N° 39

Dose minimum mortelle

Si l'état pathologique cancéreux n'influence que peu la symptomatologie de l'intoxication il entraîne néanmoins une augmentation importante et significative des doses convulsivantes et des doses minimums mortelles exprimées en mg/kg chez la souris Swiss ou DBA_2 le cinquième jour après la greffe, traduisant une diminution de la toxicité aiguë de l'amphétamine chez la souris atteinte de sarcome d'Ehrlich ou de leucémie L 1210.

La même observation a été faite chez le rat Wistar cancéreux, quatre jours après la greffe, alors que 8 ou 12 jours après la transmission de l'hépatome on relève des résultats inverses, une diminution des doses minimums mortelles traduisant une élévation de la toxicité qui va en augmentant avec l'évolution du cancer et qui témoigne vraisemblablement d'une atteinte hépatique s'aggravant avec la maladie.

Compte tenu des poids moyens de liquide d'ascite ces résultats doivent être révisés chez la souris Swiss Ehrlich et le rat Wistar Zajdela :

— chez la souris, la diminution de toxicité de l'amphétamine est atténuée si l'on tient compte du poids moyen de l'ascite au cinquième jour,

— chez le rat Wistar Zajdela les résultats qui concernent le quatrième jour après la greffe ne sont pas modifiés car le liquide d'ascite est alors peu abondant (2 à 5 ml) ; les huitième et douzième jours, par contre, l'augmentation de la toxicité de l'amphétamine est amplifiée si l'on déduit du poids corporel des rats cancéreux le poids de l'ascite. Cette dernière observation confirme les résultats de KATO (1968 a, b) montrant l'incidence métabolique du foie dans l'exacerbation de l'activité médicamenteuse chez l'animal cancéreux et justifie notre décision d'effectuer nos essais sur des animaux cancéreux à un stade précoce de l'évolution de la maladie.

En ce qui concerne les variations spécifique et raciale, la souris Swiss se révèle moins sensible aux effets toxiques de l'amphétamine (DmM = 199,75 mg/kg) que le rat Wistar ou la souris DBA_2 qui présentent une sensibilité très voisine (DmM respectivement égales à 176,2 et 174,75 mg/kg).

A un stade précoce de son évolution l'état cancéreux diminue la toxicité aiguë de l'amphétamine chez la souris et le rat ; ce résultat est à rapprocher de la protection partielle conférée aux souris cancéreuses groupées.

Les résultats sont moins homogènes en ce qui concerne les variations raciales ou liées à l'espèce animale. Si la souris Swiss, moins sujette à la toxicité de groupe, se montre effectivement moins sensible à l'intoxication aiguë on note par contre une toxicité aiguë identique chez le rat Wistar et la souris DBA_2, cette dernière seule pouvant donner lieu à une toxicité de groupe.

CHAPITRE II

Pentétrazol

La toxicité aiguë du pentétrazol a été étudiée par deux méthodes :

— recherche des effets toxiques et léthaux d'une dose unique administrée par voie sous-cutanée ou par voie intra-péritonéale à la souris saine ou cancéreuse,

— détermination des doses minima convulsives et mortelles par voie intraveineuse lente chez les rats et les souris, sains ou malades.

TOXICITE AIGUE (Voie S.C. ou I.P.)

Le pentétrazol en solution dans le soluté isotonique de chlorure de sodium est administré à la souris par voie sous-cutanée (200 mg/kg) ou intrapéritonéale (100 mg/kg) à raison de 0,5 ml pour 20 g de poids corporel soit aux concentrations de 0,8 ou de 0,4 p. 100.

Pour chaque voie d'administration les animaux sont répartis en 4 lots :

— *souris Swiss saines*
— *souris Swiss Ehrlich*
— *souris DBA_2*
— *souris DBA_2 L 1210*

à raison de 10 animaux par lot pour la voie sous-cutanée et de 20 pour la voie intrapéritonéale. On détermine le temps nécessaire à l'apparition des premières convulsions, de l'hyperextension tonique, et de la mort.

Les essais sont pratiqués le 5e jour après la transmission de la maladie.

Les résultats sont résumés dans le tableau n° 40.

PENTETRAZOL 200 mg/kg S.C.	SOURIS SWISS		SOURIS DBA_2	
	TEMOINS	EHRLICH 5e Jour	TEMOINS	L 1210 5e Jour
NOMBRE ANIMAUX	10	10	10	10
CONVULSIONS INITIALES secondes	180 ± 7	239 ± 10 *	139 ± 7	163 ± 10 *
CONVULSIONS TONIQUES secondes	542 ±29	652 ±19 *	402 ±37	572 ±28 *
MORTALITE secondes	578 ±24	687 ±19 *	454 ±36	622 ±31 *

* $p < 0,001$ par rapport aux témoins sains

PENTETRAZOL 100 mg/kg I.P.	SOURIS SWISS		SOURIS DBA_2	
	TEMOINS	EHRLICH 5e Jour	TEMOINS	L 1210 5e Jour
NOMBRE ANIMAUX	20	20	20	20
CONVULSIONS INITIALES secondes	61 ± 1,7	107 ± 3,3 *	48 ± 1,8	57 ± 1,3 *
CONVULSIONS TONIQUES secondes	305 ± 2,7	658 ±27,7 *	174 ± 8,5	290 ± 3,8 *
MORTALITE secondes	335 ± 3,4	696 ±27,4 *	220 ±10	341 ± 3,9 *

* $p < 0\ 001$ par rapport aux témoins sains

TABLEAU N° 40

Quelle que soit la voie d'administration du pentétrazol on constate que l'état cancéreux retarde l'apparition de la symptomatologie convulsive ainsi que la mort. Par contre, le pourcentage de mortalité n'est pas influencé par le cancer, les animaux, cancéreux ou non, succombant après la crise convulsive tonique. Un essai supplémentaire, au cours duquel nous injections 100 mg/kg par voie sous-cutanée à la souris Swiss, nous a permis de mettre en évidence une diminution de la mortalité chez les animaux cancéreux : le pentétrazol entraînant en 24 heures 100 p. 100 de mortalité chez la souris Swiss contre 60 p. 100 chez la souris Swiss Ehrlich. Dans ces conditions d'administration, la symptomatologie convulsive est très étalée dans le temps, ne permettant pas l'estimation précise de sa survenue.

Les convulsions initiales ou toniques, comme la mort, apparaissent toujours plus rapidement chez la souris DBA_2 que chez la Swiss et ce, pour les deux voies d'administration. On peut donc attribuer à la souris DBA_2 une plus grande sensibilité aux effets toxiques du pentétrazol.

INFUSION VEINEUSE LENTE

Ces déterminations sont calquées rigoureusement sur celles décrites pour le tartrate de dexamphétamine, les caractéristiques de l'administration du pentétrazol étant les suivantes :

0,5 ml/mn d'une solution à 2 p. 100 chez le rat,

0,1 ml/mn d'une solution à 1 p. 100 chez la souris.

Le temps d'apparition des différentes phases du tableau de l'intoxication étant déterminé, il est alors procédé au calcul des doses de pentétrazol injectées et les résultats sont exprimés en mg/kg de poids corporel.

Chez le rat cancéreux, les essais sont effectués les 4e et 8e jours après la greffe ; chez la souris, on expérimente le 5e jour.

Les résultats sont reportés dans le tableau n° 41.

Symptomatologie de l'intoxication

Elle se présente de façon notablement différente dans les deux espèces animales. Chez le rat sain ou cancéreux, le début de l'infusion entraîne un état immédiat d'agitation avec sursauts, cris, mouvements rapides de la tête.

PENTETRAZOL I.V. PERFUSION LENTE	SOURIS SWISS		SOURIS DBA2		RATS WISTAR		
	TEMOINS	EHRLICH 5e Jour	TEMOINS	L 1210 5e Jour	TEMOINS	ZAJDELA 4e Jour	ZAJDELA 8e Jour
NOMBRE ANIMAUX	20	20	20	20	20	10	10
CONVULSIONS INITIALES mg/Kg	29, 98 ± 0, 80	38, 98 * ± 0, 76	20, 73 ± 0, 70	27, 79 * ± 0, 87	42, 10 ± 2, 29	45, 40 ± 2, 54	36, 10 ± 2, 80
CONVULSIONS TONIQUES mg/Kg	77, 33 ± 2, 73	101, 34 * ± 2, 10	52, 34 ± 2, 71	66, 65 * ± 2, 33	70, 15 ± 4, 25	68, 70 ± 4, 05	54, 20 ± 3, 61
ARRET RESPIRATOIRE mg/Kg	77, 33 ± 2, 73	101, 34 * ± 2, 71	52, 34 ± 2, 71	66, 65 * ± 2, 33	229, 40 ± 13, 15	391, 50 * ± 29, 60	144, 80 * ± 9, 97
DOSES MINIMA MORTELLES mg/Kg	97, 00 ± 2, 83	114, 30 * ± 1, 96	69, 84 ± 2, 65	85, 22 * ± 2, 48	275, 90 ± 11, 95	441, 40 * ± 28, 30	190, 90 * ± 5, 95

* $p < 0,001$ par rapport aux témoins sains

TABLEAU N° 41

De trente à soixante secondes après l'installation de la perfusion la première secousse convulsive survient, précédant une crise convulsive avec flexions et extensions suivie d'une crise clonique avec mouvements de pédalage affectant surtout les pattes postérieures. Cette crise clonique, durable et violente, voit son intensité décroître dans le temps, jusqu'à l'apparition d'apnée, les voies aériennes supérieures libérant un exsudat mousseux et hémorragique. Le cœur s'arrête peu après ; à l'autopsie, les poumons sont hémorragiques et de minuscules bulles sont visibles sur le parenchyme, signant l'envahissement de celui-ci par un œdème. La mort semble donc attribuable à un œdème aigu pulmonaire.

Chez la souris, le début de la perfusion est marqué par une importante agitation avec des mouvements rapides de la tête et des vibrisses. L'animal crie, sursaute et présente une première phase convulsive courte qui est suivie d'une crise clonique bien visible avec chute sur le côté et mouvements alternatifs puis simultanés des quatre membres aboutissant à la crise tonique avec flexion, extension et arrêt respiratoire. L'arrêt cardiaque intervient peu après l'apnée ; la mort ne semble pas devoir être attribuée à un œdème aigu du poumon.

Que ce soit chez le rat ou la souris, l'état cancéreux ne modifie pas sensiblement cette symptomatologie.

Doses minimums convulsives ou mortelles

Chez les souris cancéreuses, le cinquième jour après la greffe, comme chez le rat, quatre jours après l'implantation de l'hépatome, on remarque un recul dans le temps d'apparition des différentes phases convulsives et de la mort, recul entraînant une augmentation significative des doses minimums convulsives mortelles et qui évoque une moindre sensibilité de l'animal cancéreux aux effets toxiques du pentétrazol, dans la mesure toutefois où l'évolution de la maladie est encore peu importante.

A un stade plus avancé de la maladie (huitième jour), en effet, le rat Wistar Zajdela accusé, au contraire, une hypersensibilité au pentétrazol vraisemblablement en raison de l'atteinte hépatique entravant le catabolisme du convulsivant.

La comparaison des doses minimums mortelles déterminées chez le rat Wistar et les deux races de souris permet de constater que le pentétrazol est très nettement moins actif chez le rat Wistar (275,9 mg/kg) que chez les deux races de souris. La souris DBA_2 se montre par contre plus sensible (DmM = 69,84 mg/kg) que la souris Swiss chez laquelle la valeur de la DmM est de 97 mg/kg.

CHAPITRE III

Strychnine

INFUSION VEINEUSE LENTE

Nous avons simplement déterminé les doses minimums convulsivantes et mortelles consécutives à l'administration intraveineuse lente selon la technique décrite antérieurement, les paramètres de l'injection étant les suivants :

0,5 ml/mn d'une solution à 0,150 p. 1000 chez le rat,

0,1 ml/mn d'une solution à 0,075 p. 1000 chez la souris.

Les résultats sont groupés dans le tableau n° 42.

Les différences relevées entre rats et souris dans l'intoxication pentétrazolique se retrouvent avec la strychnine ; à l'inverse de ce qui est observé chez la souris, la phase clonique est, chez le rat, postérieure à l'hyperextention tonique.

Chez le rat, quelques violents mouvements convulsifs ainsi que des tremblements précèdent la crise tonique avec opisthotonos. A cette phase d'hyperextension fait suite une crise clonique assez discrète avec pédalage, grincements des dents, puis l'apnée survient, précédant la mort par arrêt cardiaque.

Chez la souris, l'installation de la perfusion entraîne des cris et l'agitation des animaux. Une courte crise clonique avec tremblements conduit à la symptomatologie tonique typique. L'apnée intervient peu après et entraîne l'arrêt cardiaque.

Si l'état pathologique cancéreux, à un stade d'évolution précoce, diminue la toxicité de la strychnine chez les rats et les souris, les variations enregistrées sont moins

STRYCHNINE Sulfate i.v. PERFUSION LENTE	SOURIS SWISS		SOURIS DBA2		RATS WISTAR		
	TEMOINS	EHRLICH 5e Jour	TEMOINS	L 1210 5e Jour	TEMOINS	ZAJDELA 4e Jour	ZAJDELA 10e Jour
NOMBRE ANIMAUX	20	20	20	20	20	10	10
CONVULSIONS INITIALES µg/kg	430,25 ± 25,14	555,42 ± 20,98 *	513,80 ± 17,90	551,00 ± 9,68 ○	794,3 ± 21,8	987,5 ± 42,8 *	852,5 ± 23,0 ○
CONVULSIONS TONIQUES µg/kg	494,08 ± 28,90	628,25 ± 21,73 *	607,20 ± 20,35	641,30 ± 10,95 ●	900,5 ± 18,8	1071,3 ± 46,7 *	895,3 ± 20,6
DOSES MINIMA MORTELLES µg/kg	719,25 ± 33,67	838,92 ± 29,19 ⊕	827,80 ± 15,44	886,90 ± 11,87 ●	1629,2 ± 19,0	1910,6 ± 50,3 *	1152,3 ± 17,9 *

* $p < 0,001$ ● $0,01 > p > 0,001$ ⊕ $0,05 > p > 0,01$ ○ $0,1 > p > 0,05$ ● $0,5 > p > 0,1$ par rapport aux témoins sains

TABLEAU N° 42

nettes que dans le cas de l'amphétamine et du pentétrazol où la probabilité était toujours inférieure à 0,001. Il faut cependant rappeler que ces deux dernières substances ont un point d'impact situé plus haut dans le système nerveux central que celui de la strychnine plus spécifiquement médullaire.

A un stade avancé (10-12e jour après la greffe) de son évolution, l'hépatome ascitique induit une hypersensibilité qui se substitue à la diminution de la toxicité de la strychnine, observation rejoignant celles faites avec les deux autres stimulants centraux. Les travaux de KATO et coll. (1963) faisant état de la métabolisation préférentiellement hépatique de la strychnine chez le rat, il est probable que l'hypersensibilité du rat Wistar Zajdela 10 à 12 jours après le début de la maladie puisse s'expliquer par une altération du catabolisme hépatique du convulsivant.

L'incidence de la race et de l'espèce est illustrée dans nos résultats par la moindre sensibilité du rat Wistar aux effets convulsivants et léthaux de la strychnine. KATO et coll. (1963) observent d'importantes différences dans la toxicité du convulsivant administré par diverses voies au rat et au cobaye. Ce dernier, peu sensible, métabolise en effet la strychnine trois fois plus vite que le rat, ce qui suffit à expliquer les écarts enregistrés entre les DL 50. Il semble vraisemblable de supposer que les différences observées au cours de nos propres essais entre rats et souris procèdent d'une cause similaire.

Contrairement aux résultats obtenus avec l'amphétamine et le pentétrazol, la souris DBA_2 est moins sensible aux effets toxiques de la strychnine que la souris Swiss (DmM 827,80 mg/kg au lieu de 719,25). Notre expérimentation ne confirme donc pas les observations de CHEYMOL et coll. (1964) qui, étudiant la toxicité de la strychnine par voie intraveineuse sur onze souches de souris relèvent une DL 50 de 585 mg/kg et une DL 100 de 850 mg/kg chez la souris Swiss, les valeurs correspondantes observées chez la souris DBA_2 étant respectivement 500 et 750 mg/kg. Mentionnons néanmoins que ces auteurs opèrent sur des animaux de poids voisins (18 à 22 g) et par conséquent d'âges différents (6 à 8 semaines pour la souris DBA_2 et moins de cinq semaines pour la souris Swiss), tandis que notre expérimentation porte sur des animaux dont l'âge est comparable (8 à 9 semaines) et dont le poids diffère entre les deux races (24 g de poids moyen chez la DBA_2 au lieu de 30-31 g chez la Swiss). Cette divergence

dans les résultats confirme, s'il en était besoin, l'impérieuse nécessité de fixer avec précision, dans toute expérimentation pharmacodynamique, les caractéristiques des animaux : race, souche, âge, sexe, poids, voire même les poids relatifs des principaux organes dont l'évolution n'est pas parallèle à celle du poids corporel (SOFIA, 1969).

Administrés à un stade précoce de l'évolution de la maladie, l'amphétamine, le pentétrazol et la strychnine ont toujours exercé une activité moindre chez les animaux cancéreux que chez les sujets sains, les différences observées étant d'autant plus nettes que le produit expérimenté agissait à un niveau plus élevé du névraxe.

Si, au contraire, l'expérimentation est réalisée à un stade avancé du cancer, 10-12 jours après la greffe de la tumeur de Zajdela chez le rat Wistar, les variations d'activité sont inversées, l'amphétamine, le pentétrazol et la strychnine exerçant alors, chez l'animal cancéreux, une activité plus intense que chez le rat en bonne santé.

Les trois stimulants se sont toujours avérés moins actifs chez le rat Wistar que chez les deux races de souris, exception faite toutefois pour l'amphétamine dont la dose minimum mortelle est pratiquement identique chez le rat Wistar et la souris DBA_2, alors que la toxicité de groupe n'est observable que chez la souris Swiss ou DBA_2.

Contrairement à l'amphétamine et au pentétrazol qui exercent chez la souris DBA_2 l'activité la plus intense, la strychnine paraît plus active chez la souris Swiss.

CINQUIÈME PARTIE

SUR L'ORIGINE DES DIFFÉRENCES OBSERVÉES DANS L'ACTION DES PSYCHOTROPES CHEZ L'ANIMAL CANCÉREUX

Quels que soient le cancer expérimental envisagé et la classe pharmacologique des psychotropes étudiés, dépresseurs et stimulants, nous avons toujours constaté des différences significatives dans l'intensité des réponses entre animaux sains et cancéreux. De même, les rats et les souris, Swiss ou DBA_2, ont présenté le plus souvent des variations importantes dans leurs réponses pharmacodynamiques aux divers psychotropes.

De telles différences peuvent avoir une double origine :

— modifications du sort des psychotropes dans l'organisme pouvant intervenir au stade de l'absorption, de la distribution, du catabolisme ou de l'excrétion,

— variations dans la réactivité de l'organe cible.

Nos recherches bibliographiques nous montrent que la première origine est le plus souvent mise en cause pour expliquer les variations d'actions pharmacodynamiques en fonction de l'espèce, de la race ou de l'état pathologique. Les expérimentations que nous avons effectuées semblent, au contraire, mettre hors de cause l'incidence métabolique tout au moins dans le cas des cancers expérimentaux.

CHAPITRE PREMIER

Les variations sont-elles d'origine métabolique ?

Les résultats expérimentaux dont nous avons donné le détail dans les chapitres précédents semblent écarter le défaut d'inactivation hépatique, du moins au stade précoce de la maladie, comme cause des variations observées dans l'action des psychotropes chez l'animal cancéreux.

Le cancer expérimental a toujours augmenté, en effet, l'activité des dépresseurs du système nerveux central et ce, dès un stade précoce de l'évolution en même temps qu'il diminuait les effets des excitants.

Il semble difficile d'admettre que cette dualité d'intervention de l'état pathologique puisse dépendre d'un catabolisme différent des psychotropes au niveau hépatique, les dépresseurs devant être inactivés moins rapidement chez l'animal cancéreux alors que l'inverse se produirait dans le cas des excitants.

Dans un même groupe pharmacodynamique de drogues à voies métaboliques différentes, les variations d'action enregistrées sont identiques qualitativement et quantitativement. Ainsi, l'exacerbation du sommeil est voisine de 100 p. 100 le cinquième jour après la greffe quels que soient le cancer expérimental envisagé et l'hypnotique étudié ; comme les barbituriques à dégradation hépatique, le barbital, non catabolisé au niveau du foie, agit plus intensément chez l'animal cancéreux.

L'exacerbation des effets hypnotiques du barbital chez les animaux cancéreux ne subit aucune modification soit après destruction des enzymes des microsomes hépa-

tiques par le tétrachlorure de carbone soit après leur induction par le phénobarbital ou le chlordane alors que les barbituriques catabolisés par le foie voient leurs actions augmentées par l'intoxication hépatique et diminuées par l'induction dans des proportions identiques chez l'animal sain ou cancéreux. Ces observations semblent traduire une réactivité hépatique comparable chez les animaux sains ou malades.

Lorsque l'on parvient à un stade avancé du cancer l'exaltation des effets pharmacodynamiques des dépresseurs est exacerbée mais, à l'inverse des résultats enregistrés à des stades évolutifs précoces, les excitants du système nerveux central, amphétamine, pentétrazol, strychnine, sont plus toxiques chez le rat porteur d'un hépatome ascitique de Zajdela que chez le rat Wistar témoin. Tout se passe comme si l'atteinte hépatique que réalise alors l'hépatome était suffisante pour masquer la sédation centrale induite, semble-t-il, par la maladie.

Examen histologique

L'examen des structures histologiques d'organes (foie, reins, rate et éventuellement surrénales) prélevés chez les animaux cancéreux au stade ultime de la maladie ou à une période plus précoce semble confirmer ces observations. Il permet, en effet, de préciser l'atteinte hépatique des rats Wistar porteurs d'un hépatome de Zajdela et des souris DBA_2 leucémiques respectivement 12 et 8-9 jours après la greffe. Cette atteinte hépatique s'oppose à l'absence de toute anomalie d'ordre histologique (splénomégalie exceptée) reconnue à un stade plus précoce et chez la souris Ehrlich parvenue au stade ultime.

Si un défaut de catabolisme hépatique ne semble pas devoir expliquer les variations observées chez l'animal cancéreux, à un stade précoce de la maladie, dans l'action des psychotropes, celles-ci pourraient relever de modifications affectant le processus d'absorption au travers des barrières biologiques ou de répartition des substances médicamenteuses dans le milieu intérieur. Quelques expérimentations complémentaires ont été effectuées pour tenter de préciser l'influence de certains paramètres essentiels. Nous avons ainsi étudié le protéïnogramme sanguin, la température centrale et la répartition tissulaire du penthiobarbital et du pentobarbital chez les animaux sains et cancéreux.

Protéïnogramme sanguin

Nous avons effectué l'électrophorèse des protéines sériques dans les conditions expérimentales suivantes :

Tampon barbital - barbital sodique à pH 8,6.

Force ionique 0,1 à 0,7 milliampère.

Tension 130 à 200 volts.

Durée 5 heures.

Chez des animaux sains et cancéreux, ces derniers, 6 jours après la greffe.

Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant et confirment ceux de la littérature (BERIEL, 1970), chez la souris ascitique d'Ehrlich, (DONOVAN, 1968) chez le hamster cancéreux, (ROSSING, 1968) chez l'homme malade.

On relève, en effet, une diminution du taux des protides totaux (*déterminés, en grammes par litre par la méthode au biuret, selon la technique de GORNALL*) chez l'animal cancéreux, la fraction albuminique et les globulines α_1 étant diminuées tandis que les globulines α_2 sont, au contraire, augmentées.

Il est à remarquer toutefois que les variations observées le sixième jour après la greffe sont modestes et ne semblent pas pouvoir expliquer les différences d'actions pharmacodynamiques sur la base d'une augmentation des fractions médicamenteuses non liées aux protéines, c'est-à-dire des formes diffusibles et actives des drogues.

	WISTAR		ZAJDELA		SWISS		EHRLICH		DBA 2		L 1210	
	g/l	%	g/l	%	g/l	%	g/l	%	g/l	%	g/l	%
PROTIDES TOTAUX	54		46		52		48		50		46	
ALBUMINES	26	48	21,5	46,5	21,5	41 5	19	39,5	25	50	22	48
α_1 GLOBULINES	11	20,5	7,5	16,5	4	7 5	2	4	5	10	3	6,5
α_2 GLOBULINES	5,5	10	7	15	10	19 5	11	23	6	12	7	15
β GLOBULINES	8,5	16	7,5	16,5	13	25	12	25	11	22	11	24
γ GLOBULINES	3	5,5	2,5	5,5	3,5	6 5	4	8,5	3	6	3	6,5

PROTIDES SANGUINS

Influence du liquide d'ascite

La ponction du liquide d'ascite, pratiquée une heure avant l'essai, ne modifie pas la narcose à l'éther ou au chloroforme chez les rats porteurs d'un hépatome ascitique de Zajdela ou chez les souris ascitiques d'Ehrlich, non plus que le sommeil provoqué par l'hexobarbital chez le rat Wistar Zajdela. (Tableaux n° 7, 8, 9, 19) (Graphiques n° 3, 5, 7, 12). Tout au plus peut-on noter, chez les animaux ponctionnés, une légère atténuation de l'exacerbation, par l'état cancéreux, des effets narcotiques.

Nos résultats, s'ils confirment ceux obtenus par FOUSSARD-BLANPIN (1967) sont en désaccord avec ceux de MATTES et coll. (1962) et de KRUGER et coll. (1962) qui signalent, chez la souris Swiss Ehrlich ponctionnée, des durées de sommeil identiques à celles des témoins sains.

Aussi avons-nous voulu préciser l'éventuelle influence du liquide d'ascite sur le sommeil barbiturique en opérant suivant les conditions expérimentales de MATTES : stade plus avancé du cancer, intervalle de temps plus long entre la ponction de l'ascite et l'injection de penthiobarbital, celle-ci étant toutefois pratiquée par voie intraveineuse et non intra-péritonéale.

La ponction sub-totale du liquide d'ascite est pratiquée au trocart chez les souris Swiss Ehrlich le 14e jour après la transmission de la maladie cancéreuse. Six heures plus tard, les effets hypnotiques du penthiobarbital, administré par voie intraveineuse à la dose de 40 mg/kg sont étudiés sur des groupes de 15 souris Swiss saines et cancéreuses, ces dernières ponctionnées ou non.

Pour étudier l'éventuelle intervention du liquide d'ascite sur la narcose barbiturique un lot supplémentaire de souris Swiss saines reçoit, six heures avant le penthiobarbital une injection de 10 ml de liquide d'ascite par animal par voie intrapéritonéale. Il s'avère alors nécessaire d'obturer au collodion l'orifice pratiqué au moment de l'injection dans la paroi abdominale, la pression importante exercée par le liquide d'ascite tendant à le faire jaillir.

Le barbiturique est administré dans les conditions qui ont été précisées dans la deuxième partie de cette thèse en tenant compte, non du poids des animaux ascitiques mais de leur poids théorique (sans ascite). C'est ainsi que les souris ayant reçu 10 ml d'ascite dans leur cavité

péritonéale sont traitées par une dose de barbiturique correspondant à leur poids initial tandis que les souris ascitiques reçoivent une dose calculée pour un poids établi selon la formule :

$$p = pc - \frac{Pc - Pt}{15}$$

La durée moyenne du sommeil et la léthalité observées dans chaque groupe de quinze souris sont rassemblées dans le tableau suivant :

PENTHIOBARBITAL 40 mg/kg I.V.	SWISS	EHRLICH 14e Jour	EHRLICH Ponctionnées	SWISS + Ascite
DUREE DU SOMMEIL minutes	6.28 ±0.16	278.45 ±62.52	246.40 ±40.30	6.07 ±0.18
MORTALITE p. 100	0	70	60	0

Cet essai confirme les résultats précédemment obtenus avec les anesthésiques généraux et l'hexobarbital : le liquide d'ascite, par lui-même, ne semble pas, par sa seule présence, intervenir dans l'exacerbation du pouvoir hypnotique puisque les animaux sains, porteurs d'ascite, dorment comme les témoins et que la durée du sommeil est prolongée dans des proportions sensiblement identiques chez les animaux cancéreux, qu'ils soient ponctionnés ou non.

Le penthiobarbital, à la dose utilisée de 40 mg/kg, ayant entraîné une mortalité importante chez les animaux cancéreux, ponctionnés ou non, il nous a paru nécessaire d'effectuer un essai complémentaire

en recourant à une dose plus faible de barbiturique (20 mg/kg)
et en espaçant de 24 heures au lieu de six les ponctions ou injections d'ascite et l'administration de penthiobarbital.

A l'examen des résultats obtenus :

PENTHIOBARBITAL 20 mg/kg I.V.	SWISS	EHRLICH 14e Jour	EHRLICH Ponctionnées	SWISS + Ascite
DUREE DU SOMMEIL minutes	1.24 ± 0.10	60. ± 5.27	68. ± 8.55	5.40 ± 0.45
MORTALITE p. 100	0	20	20	0

il s'avère confirmé que la ponction sub-totale du liquide d'ascite ne modifie ni l'activité ni la toxicité exercées par le penthiobarbital chez la souris cancéreuse.

L'injection d'un important volume de liquide d'ascite à des souris Swiss saines entraîne, 24 heures plus tard, une augmentation sensible de la durée du sommeil, sans commune mesure avec ce que l'on observe chez les animaux cancéreux de 14 jours, et que l'on doit pouvoir attribuer à un état cancéreux précoce, le nombre de cellules cancéreuses injectées étant considérable. De fait, les souris ayant reçu 10 ml de liquide d'ascite dans leur cavité péritonéale ne survivent que 48 heures après cette injection. Nous avions pensé que le liquide d'ascite contenait peut-être un facteur dépresseur ; cette hypothèse est infirmée par le fait que six heures après son injection (essai précédent) le liquide d'ascite ne modifie pas la durée du sommeil barbiturique.

L'étude de l'influence du liquide d'ascite a également fait l'objet de recherches sur le rat Wistar porteur de l'hépatome de Zajdela.

La ponction du liquide d'ascite, pratiquée dix jours après la greffe, permet de recueillir 40 à 50 ml d'ascite par rat cancéreux.

Vingt rats Wistar sains reçoivent 20 ml d'ascite par voie intrapéritonéale.

Les effets hypnotiques du propanidide sont étudiés sur ces animaux et, simultanément sur des groupes de 20 rats sains et cancéreux, ces derniers étant ponctionnés ou non.

Le propanidide est administré, à la dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse, six heures après la ponction ou l'injection d'ascite.

La durée moyenne du sommeil et le pourcentage de léthalité observés dans chacun des groupes de rats ont été les suivants :

PROPANIDIDE 20 mg/kg I.V.	WISTAR	ZAJDELA 10e Jour	ZAJDELA 10eJ. Ponction	WISTAR + Ascite
DUREE DU SOMMEIL minutes	62,7 ± 2,8	232,2 ± 14,9	161,5 ± 8,1	70 ± 2,8
MORTALITE p. 100	0	25	15	0

Au vu des résultats obtenus il apparaît que :

— l'injection intra-péritonéale de liquide d'ascite ne modifie pas les effets hypnotiques du propanidide administré six heures plus tard ;

— ponctionnés ou non, les rats cancéreux dorment beaucoup plus longtemps que les rats sains ;

— la ponction tend à réduire l'exaltation, par l'état cancéreux, des effets du propanidide et de sa toxicité ; cette atténuation de l'incidence du cancer doit vraisemblablement être rapportée à l'amélioration, par la ponction, de la dynamique respiratoire des animaux à qui on soustrait 40 à 50 ml de liquide.

Ainsi, chez le rat Wistar porteur d'un hépatome de Zajdela, comme chez la souris Swiss atteinte d'une tumeur ascitique d'Ehrlich, la présence du liquide d'ascite ne semble pas intervenir de façon significative sur la durée du sommeil provoqué respectivement par le propanidide ou le penthiobarbital.

Dans ces conditions, la prolongation des effets narcotiques observée chez les animaux porteurs d'une ascite cancéreuse, paraît être liée à l'état pathologique cancéreux, ce qui est d'ailleurs démontré par le fait que la souris DBA_2 leucémique présente également cette particularité d'être beaucoup plus sensible que les animaux sains, aux effets hypnotiques des barbituriques et autres narcotiques expérimentés.

être rapportée à l'abaissement thermique modéré observé chez les animaux malades.

Si l'on admettait d'ailleurs que l'hypothermie puisse freiner le catabolisme des dépresseurs et/ou permettre une perméation accrue de ces substances au niveau des barrières physiologiques, il serait difficile d'admettre des variations en sens inverse dans le cas des excitants.

Consommation d'oxygène

L'observation d'une hypothermie chez les animaux cancéreux nous a incité à rechercher si l'état pathologique modifiait leur consommation globale d'oxygène.

Celle-ci est déterminée sur des lots de 20 rats non à jeun sains ou cancéreux placés dans un appareil à mesure du métabolisme les 4e, 5e, 6e et 12e jours après la greffe.

La consommation d'oxygène est mesurée à 29° C, température de neutralité thermique.

Les résultats sont exprimés en ml d'oxygène consommé par le rat en une minute.

	4e JOUR	5e JOUR	6e JOUR	12e JOUR
WISTAR	7, 32 ±0, 26	6, 80 ±0, 19	7, 83 ±0, 31	8,16 ±0,22
WISTAR ZAJDELA	6,40 ±0,32	6, 11 ±0, 16	6, 60 ±0, 24	4,99 ±0,20

On constate, chez l'animal cancéreux, une diminution de la consommation d'oxygène d'autant plus accusée que les animaux se trouvent à un stade d'évolution plus avancé de la maladie.

Cette moindre consommation d'oxygène par l'animal cancéreux témoignerait d'un abaissement des dépenses énergétiques, d'origine centrale ou périphérique, contribuant peut-être à expliquer l'exacerbation des effets des dépresseurs du système nerveux central par suite d'une diminution du tonus cérébral.

Répartition tissulaire du penthiobarbital et du pentobarbital chez les animaux sains et cancéreux

Ayant constaté que la présence du liquide d'ascite, l'hypoalbuminémie, l'abaissement thermique des animaux cancéreux ne pouvaient être rendus responsables des variations observées dans l'action pharmacodynamique des psychotropes, il était intéressant de rechercher si l'état pathologique était susceptible de modifier la répartition tissulaire des barbituriques.

Les différences dans l'activité des hypnotiques barbituriques relevées entre animaux sains et cancéreux pouvaient résulter en effet d'une répartition inégale dans les divers compartiments de l'organisme et notamment au niveau de l'organe cible, du plasma sanguin, des graisses de réserve. Aussi avons-nous étudié la répartition cérébrale et sanguine du penthiobarbital chez les souris Swiss et DBA_2 saines et cancéreuses à des temps variables après l'administration du barbiturique et au moment du réveil des animaux. Les taux cérébraux de pentobarbital ont également été déterminés uniquement à l'instant du réveil.

Les barbituriques sont extraits des matériaux biologiques par la méthode classique de STAS-OTTO-OGIER (extraction par les solvants organiques polaires en milieu acide) et dosés par spectrophotométrie en lumière ultra-violette après dissolution en milieu alcalin selon la technique générale de GOLDBAUM (1948). Cette méthode a été adaptée par BRODIE et coll. (1950) au dosage du penthiobarbital et par BRODIE et coll. (1953), GOLDSTEIN et ARONOW (1960), BUCHEL (1969) à celui du pentobarbital.

Dans le cas des cerveaux, ceux-ci sont pulpés et homogénéisés au potter de THOMAS puis soumis à la protéolyse aseptique à la pancréatine selon la technique décrite par FABRE (1943). Cette phase préliminaire assure ensuite une extraction pratiquement quantitative et diminue les risques d'émulsions. Le filtrat est ensuite traité comme le prélèvement sanguin par les solvants organiques.

L'extraction des deux barbituriques est assurée par l'éther de pétrole en milieu acide à pH 5,5 (tampon phosphate) selon la méthode de BRODIE et coll. (1950-1953) qui présente l'avantage de n'extraire les métabolites qu'en faibles proportions. Le rendement de l'extraction est amélioré par l'emploi d'éther de pétrole additionné de 1,5 p.

100 d'alcool isoamylique qui accroît la solubilité des barbituriques. La technique de l'extraction a été modifiée pour remplacer la fastidieuse agitation de 60 minutes en ampoule à décantation se prêtant mal à des dosages en série.

Dans un premier temps, nous réalisons une extraction à contre courant dans une allonge de verre de 50 cm de longueur et de 2,5 cm de diamètre. L'épuisement de la solution de barbiturique est assuré par 15 passages de la phase acide au travers du solvant organique et complété par une agitation manuelle en ampoule à décantation pendant 10 minutes.

Le dosage spectrophotométrique est effectué pour le penthiobarbital à 305 et 330 mμ dans la soude 2,5 N (selon BRODIE et coll., 1950) et pour le pentobarbital à 240 et 295 mμ dans un tampon de pH 11 (suivant BRODIE et coll., 1953 et GOLDSTEIN et ARONOW, 1960).

Les dosages sont pratiqués sur 1 ml de sang provenant de 2 souris, sur 2 cerveaux de souris ou sur 1 cerveau de rat, chaque résultat étant la moyenne de 10 ou 15 dosages.

Le penthiobarbital est administré par voie intraveineuse à la dose de 40 mg/kg à des animaux sains et cancéreux, ces derniers le sixième jour après la greffe. Pour le pentobarbital, nous avons retenu la dose de 40 mg/kg, le cinquième jour après la greffe.

Les résultats concernant le penthiobarbital sont regroupés dans le tableau n° 43 et le graphique n° 23.

Ils montrent chez l'animal sain comme chez l'animal cancéreux une égalité des taux sanguins et cérébraux pour les prélèvements effectués à des temps identiques après l'administration du barbiturique. Les durées de sommeil étant très différentes entre animaux sains et cancéreux, les taux déterminés au réveil sont différents, les animaux cancéreux présentant des taux sanguins et cérébraux de penthiobarbital inférieurs à ceux des souris saines correspondantes.

Il ne semble donc pas, au vu de ces résultats, que le barbiturique se répartisse de façon sensiblement différente chez l'animal cancéreux. L'étude de la cinétique de la pénétration et de l'élimination cérébrales du penthiobarbital ne nous permet pas dans nos conditions expérimentales, de mettre en évidence, chez la souris cancéreuse Swiss ou DBA_2 une pénétration plus importante ni plus

prolongée qui aurait pu justifier la prolongation du sommeil.

Les résultats obtenus avec le pentobarbital conduisent aux mêmes conclusions : la disparité des teneurs cérébrales en barbiturique au réveil des animaux sains et cancéreux résulte ici encore des différences des durées du sommeil. Au réveil des animaux cancéreux les taux cérébraux sont en effet sensiblement identiques à ceux relevés chez l'animal sain, réveillé alors depuis de nombreuses minutes :

PENTOBARBITAL 40 mg/kg I.V.	SWISS	EHRLICH 5e jour	DBA_2	L 1210 5e jour	WISTAR	ZAJDELA 5e jour
DUREE DU SOMMEIL minutes	41.30 ± 2.15	84.45 ± 4.30	29.15 ± 1.30	51.30 ± 2.30	65.30 ± 2.	132. ± 5.30
TAUX CEREBRAUX AU REVEIL mcg/g	35. ± 1.4	26.2 ± 0.9	38.6 ± 1.3	27.9 ± 1.1	27.2 ± 1.2	19.6 ± 0.8
TAUX CEREBRAUX DES TEMOINS AU REVEIL DES CANCEREUX mcg/g	27. ± 1.1		28.4 ± 0.9		20.2 ± 0.9	

Cette étude de la répartition des barbituriques dans le cerveau et le sang des animaux sains et cancéreux permet d'exclure la possibilité d'une répartition différente dans les graisses de réserve, ce que confirme par ailleurs la comparaison des évolutions pondérales des animaux de chaque groupe. Les souris leucémiques qui ne développent — et seulement au stade ultime de la maladie — qu'une très faible quantité d'ascite, ont un poids corporel identique à celui des souris DBA_2 saines. Les souris Swiss Ehrlich présentent la même particularité pendant les huit premiers jours de la maladie, abstraction faite de la présence de l'ascite. Le cas du rat porteur de l'hépatome de Zajdela est sensiblement différent, la présence d'ascite ne provoquant pas une différence pondérale importante par rapport aux témoins sains ; il y a donc amaigrissement du rat cancéreux, négligeable toutefois au stade précoce de la maladie lorsque les volumes d'ascite sont faibles.

Il ne nous semble pas que le sort des psychotropes soit différent suivant qu'ils sont administrés aux animaux sains ou cancéreux. La cause des variations d'actions pharmacodynamiques doit donc être recherchée au niveau de la réactivité de l'organe cible.

TEMPS APRES PENTHIOBARBITAL 40 mg/kg IV. (minutes)	TAUX SANGUINS mcg/ml		TAUX CEREBRAUX mcg/g	
	SWISS	EHRLICH	SWISS	EHRLICH
7.30 REVEIL TEMOINS	37,5 ± 1,6	38,2 ± 1,8	38,6 ± 1,7	39,4 ± 1,9
10	34 ± 1,6	35 ± 1,4		
37 REVEIL EHRLICH	25,6 ± 1,4	26 ± 1,5	28,1 ± 1,4	28,4 ± 1,2
60	23,5 ± 1,2	23,5 ± 1,3		
120	20,6 ± 0,8	21 2 ± 1,1		
240	16 ± 0.9	18 ± 0,8		

TEMPS APRES PENTHIOBARBITAL 40 mg/kg IV. (minutes)	TAUX SANGUINS mcg/ml		TAUX CEREBRAUX mcg/g	
	DBA_2	L 1210	DBA_2	L 1210
3.30 REVEIL DBA_2	39,5 ± 1,4	39,6 ± 1,6	39,8 ± 1,6	40,1 ± 1,5
10	35,9 ± 1,3	35,2 ± 1,6		
31 REVEIL L1210	26,1 ± 1,2	24,9 ± 1,4	31 ± 1,4	30,5 ± 1,2
60	22,2 ± 1,3	22,8 ± 1,4		

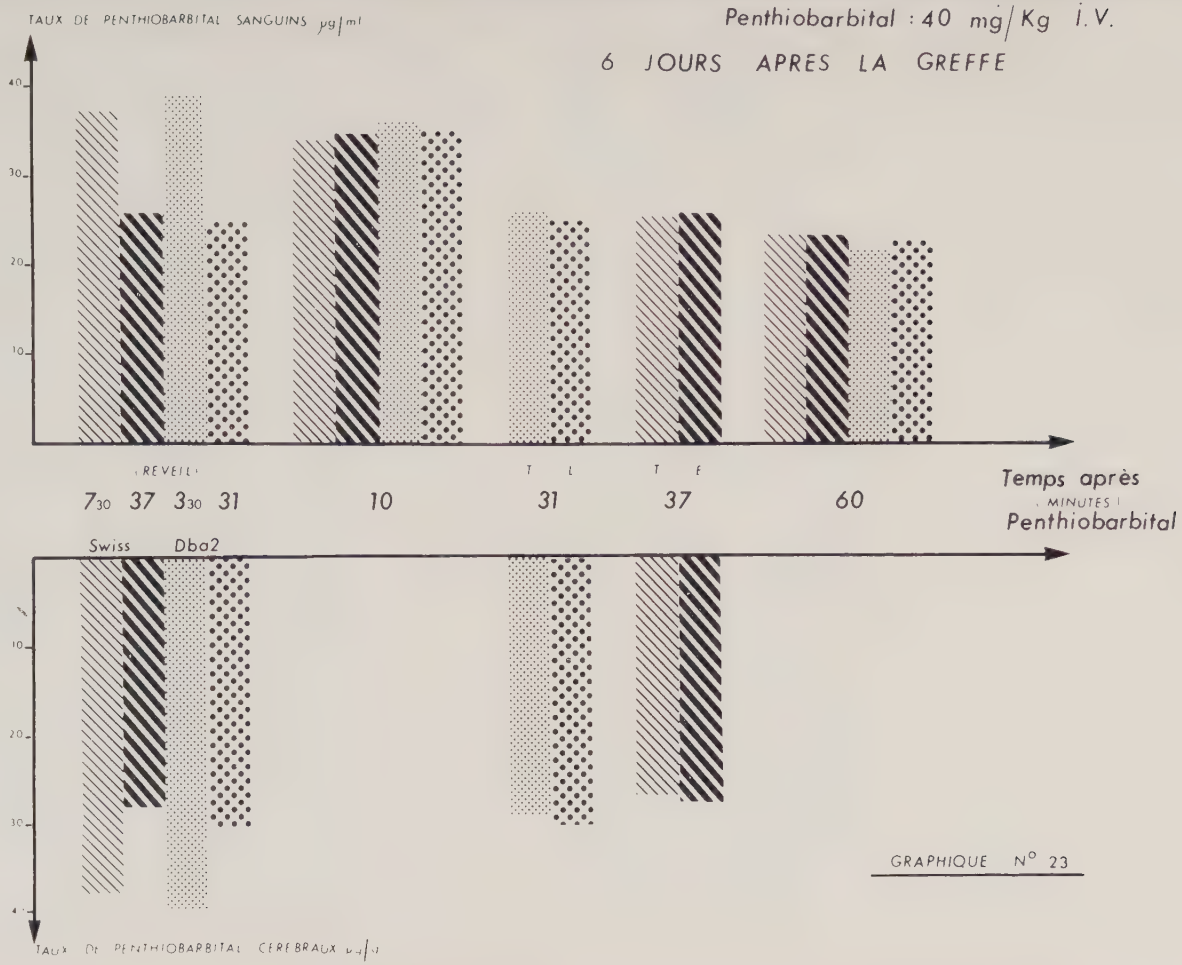
6eme JOUR APRES LA TRANSMISSION DU CANCER
CHAQUE RESULTAT = MOYENNE DE 10 DOSAGES

TABLEAU N°43

TAUX SANGUINS ET CEREBRAUX DE PENTHIOBARBITAL

Penthiobarbital : 40 mg/Kg I.V.

6 JOURS APRES LA GREFFE



GRAPHIQUE N° 23

CHAPITRE II

Variations de réactivité de l'organe cible

Si l'on admet que le taux cérébral de barbiturique à l'instant du réveil reflète assez exactement la réactivité de l'organe cible, ce taux s'étant avéré inférieur chez l'animal malade, on peut rattacher les variations d'actions pharmacodynamiques observées à un abaissement du niveau d'excitabilité cérébrale chez l'animal cancéreux.

Désirant vérifier ce dernier point, nous avons effectué quelques épreuves complémentaires visant à évaluer de façon approchée l'excitabilité cérébrale de l'animal.

REACTION D'EXPLORATION CHEZ LA SOURIS :

Méthode de la « planche à trous »

Nous appliquons la méthode décrite par BOISSIER et SIMON (1962) à des lots de 50 souris Swiss ou DBA_2 saines et cancéreuses, les 4e et 5e jours après la greffe, les animaux expérimentés étant toujours « naïfs ».

Le nombre de trous et de bords explorés par chaque animal pendant 2 minutes est déterminé.

Les résultats sont reportés dans le tableau n° 44.

Dès le quatrième jour après la greffe les souris cancéreuses présentent une réaction d'exploration moindre que les animaux sains correspondants et ce, en dehors de tout traitement. Les différences enregistrées s'accentuent le cinquième jour après la transmission de la maladie et deviennent hautement significatives.

PLANCHE A TROUS 2 minutes	4 JOURS APRES LA GREFFE				5 JOURS APRES LA GREFFE			
	SWISS	EHRLICH	DBA_2	L 1210	SWISS	EHRLICH	DBA_2	L 1210
TROUS EXPLORES	22,70 ± 0,63	18,46 ± 0,82	18,96 ± 0,58	16,50 ± 0,60	21,46 ± 0,57	11,50 * ± 0,52	17,52 ± 0,62	11,78 * ± 0,58
DIMINUTION p.100		18,7		13		46,4		32,8
BORDS EXPLORES	6,72 ± 0,73	4,98 ± 0,56	8,22 ± 0,64	6,64 ± 0,70	7,56 ± 0,66	3,80 * ± 0,40	8,28 ± 0,58	6,10 * ± 0,42
DIMINUTION p.100		25,9		19,2		49,7		26,3

CHAQUE RESULTAT = MOYENNE DE 50 SOURIS

REACTION D'EXPLORATION CHEZ LA SOURIS

TABLEAU N° 44

OPEN-FIELD 3 minutes	4e JOUR APRES LA GREFFE		6e JOUR APRES LA GREFFE	
	WISTAR	ZAJDELA	WISTAR	ZAJDELA
REDRESSEMENTS	7,5 ± 0,87	5,5 ± 1,1	13,2 ± 1,55	6,25 ± 0,92 *
DIMINUTION p.100		26,7		52,7
TRAVERSEES	29 ± 1,54	27,5 ± 2,38	30 ± 2,71	13,3 ± 1,43 *
DIMINUTION p.100		5,2		55,7
	LOTS DE 10		LOTS DE 20	

REACTION D'EXPLORATION CHEZ LE RAT

TABLEAU N° 45

REACTION D'EXPLORATION CHEZ LE RAT :

Méthode de « l'open-field »

Nous appliquons la technique décrite antérieurement (p.) à des lots de 10 ou 20 rats sains ou cancéreux les 4e et 6e jours après la greffe.

Chaque animal étudié pendant 3 minutes, ne donne lieu qu'à une seule mesure.

L'examen du tableau des résultats (tableau n° 45) révèle, le quatrième jour après la greffe, une diminution de la réaction d'exploration chez le rat cancéreux, se traduisant par la diminution du nombre des redressements. Le nombre de fois où les animaux traversent les diamètres lumineux n'est, par contre, pas modifié de façon significative, l'activité motrice étant la même chez le rat malade ou non. Au sixième jour après la greffe les deux paramètres mesurés dans l'épreuve s'avèrent inférieurs chez le rat cancéreux.

ELECTROCHOC

Les effets de l'électrochoc sont étudiés chez la souris et le rat normaux ou cancéreux le 5e jour après la greffe.

Nous utilisons une électrode métallique bucco-occipitale.

La décharge électrique possède les caractéristiques suivantes :

— 6 volts pendant 2 secondes chez la souris Swiss ;

— 5 volts pendant 1 seconde chez la souris DBA_2, paramètres choisis en raison des différences de sensibilité des deux races de souris ;

— les deux types de stimulations ont été utilisés chez le rat.

ELECTROCHOC	SOURIS SWISS	SWISS EHRLICH 5e Jour	SOURIS DBA2	DBA2 L 1210 5e Jour	RATS WISTAR	WISTAR ZAJDELA 5e Jour	RATS WISTAR	WISTAR ZAJDELA 5e Jour
PARAMETRES STIMULATION	6 VOLTS 2 SECONDES		5 VOLTS 1 SECONDE		5 VOLTS 1 SECONDE		6 VOLTS 2 SECONDES	
NOMBRE ANIMAUX	50	50	50	50	20	20	20	20
POURCENTAGE ABSENCE DE CONVULSIONS	12	10	8	12	45	40	15	20
POURCENTAGE DE CONVULSIONS	88	90	92	88	55	60	85	80
POURCENTAGE DE MORTALITE	46	44	56	54	0	0	0	0
CRISE TONIQUE DUREE Secondes	12,95 ± 0,48	12,91 ± 0,57	11,39 ± 0,74	12,94 ± 1,17	10 ± 0,68	10,30 ± 1,60	11,47 ± 0,57	11,53 ± 0,45
CRISE CLONIQUE DUREE Secondes	8,06 ± 0,55	7,74 ± 1,32	9,43 ± 1,22	11,59 ± 0,78	13,91 ± 2,30	15 ± 2,76	25,79 ± 3,44	24,86 ± 3,73
CRISE TOTALE DUREE Secondes	81,95 ± 11,58	101,44 ± 7,82	68,06 ± 12,29	125,24 ± 7,29	68,91 ± 12,48	110 ± 19,65	125,47 ± 14,42	162,50 ± 9,73

TABLEAU N° 46

L'examen des résultats reportés dans le tableau n° 46 montre que seule la durée totale de la crise convulsive est modifiée par l'état pathologique cancéreux. Les pourcentages de convulsions, la mortalité, les durées des crises toniques et cloniques sont voisins chez les animaux sains et cancéreux. L'augmentation de la durée globale de la crise convulsive résulte en fait de l'allongement chez l'animal cancéreux de la phase de récupération dite encore « de stupeur ».

L'allongement de la phase de récupération perçu chez les animaux cancéreux soumis à l'électrochoc, les moindres facultés d'exploration du rat Zajdela à l'open-field et de la souris Ehrlich ou L 1210 à la planche à trous dès le quatrième jour après la greffe confirment l'hypothèse énoncée au début de ce chapitre, à savoir, l'abaissement du niveau d'excitabilité cérébrale de l'animal cancéreux.

SIXIÈME PARTIE

DISCUSSION

ETAT PATHOLOGIQUE

Lorsque l'on fait le bilan des variations, d'ordre pathologique, des effets pharmacodynamiques des psychotropes, il est assez surprenant de constater que la plupart des états pathologiques créés expérimentalement chez l'animal influent généralement dans le même sens sur l'activité des dépresseurs du système nerveux central ; l'activité et/ou la toxicité des barbituriques, des neuroleptiques et des anesthésiques généraux volatils ou non se trouvent toujours exaltées chez les animaux malades, qu'ils soient diabétiques, tuberculeux, éthyliques, dysthyroïdiens, athéromateux, insuffisants rénaux, parasités (paludisme ou trypanosomiase) ou... cancéreux, ce que la plupart des auteurs attribuent à un défaut de catabolisme du médicament par suite du retentissement hépatique de la maladie.

A l'examen plus approfondi, quelques faits divergents apparaissent toutefois sur lesquels il convient d'attirer l'attention pour une meilleure compréhension des phénomènes observés chez les animaux cancéreux.

En premier lieu, on ne peut qu'être étonné par la disparité relevée dans les variations conférées, par tel ou tel état pathologique, en ce qui concerne la toxicité et l'activité, voire les divers aspects de l'activité d'une même substance :

— l'accroissement de la toxicité du carbamate d'éthyle ou de la réserpine et de la chlorpromazine chez l'animal respectivement tuberculeux (LAROCHE) ou hyperthyroïdien (WINTER) contraste avec l'atténuation de leur activité neurodépressive,

— la trypanosomiase exalte les seuls effets myorésolutifs de la chlorpromazine sans affecter son action dépressive sur la curiosité (CHARTIER),

— les effets narcotiques de l'alcool sont diminués chez les tuberculeux (VENULET).

En outre, si les stimulants ont été beaucoup moins étudiés et bien que, très souvent, ils soient également catabolisés au niveau du foie, il semble que leur action soit moins tributaire de l'état pathologique, exception faite pour l'amphétamine dont la toxicité de groupe serait abaissée chez les animaux diabétiques, hypothyroïdiens et cancéreux, ces derniers se montrant également moins sensibles à la strychnine et au pentétrazol, tout au moins au stade précoce de la maladie cancéreuse.

Si l'augmentation des effets des dépresseurs est rattachée le plus souvent à une diminution du catabolisme hépatique, à une pénétration accrue au travers des barrières hémato-encéphaliques ou à une moindre fixation sur les protéines sériques, autrement dit à une modification de répartition du médicament dans l'organisme, toutes ces raisons semblent être mises en défaut lorsque l'état pathologique responsable de l'accroissement des effets des dépresseurs possédant des voies métaboliques différentes est susceptible de créer une résistance relative aux effets pharmacodynamiques ou toxiques de stimulants tels que le pentétrazol, la strychnine ou l'amphétamine à métabolisme hépatique. Il est alors vraisemblable qu'il faille chercher ailleurs que dans une modification du sort des médicaments la cause des différences observées entre animaux sains et malades.

Il semble effectivement que, chez l'animal cancéreux, l'incidence purement métabolique doive être écartée et ce, pour les raisons suivantes qui résultent de faits expérimentalement constatés au cours de ce travail.

Le taux d'albumines sériques, le tracé électrophorétique, le poids corporel ne sont pas modifiés dans des proportions suffisantes pour modifier la répartition des médicaments dépresseurs dans l'organisme, de telle façon qu'il en résulte un raccourcissement du temps de latence et une prolongation de la durée de leurs effets. On ne saurait, en particulier, comme chez les animaux tuberculeux (VENULET,1967) rattacher l'exaltation, par l'état cancéreux, des effets dépresseurs à une hypo-albuminémie.

La similitude des variations observées dans les effets de substances à voies métaboliques très différentes tels le barbital et le penthiobarbital, le fait que l'induction enzymatique des microsomes hépatiques ou, au contraire, l'intoxication du foie par le tétrachlorure de carbone laissent persister l'exaltation, par l'état cancéreux, des effets hypnotiques des barbituriques, la diminution due à la maladie des effets de stimulants à catabolisme hépatique constituent, avec l'examen histologique qui a donné des résultats négatifs, un faisceau de preuves infirmant une incidence hépatique au stade précoce de la maladie.

Le dosage des taux sanguins et cérébraux de barbituriques révèle enfin au même moment des concentrations identiques et lors du réveil des taux différents suivant que les animaux sont sains ou cancéreux, impliquant au contraire une différence dans la réactivité des récepteurs.

Celle-ci semble devoir être effectivement mise en cause par suite d'un abaissement du niveau d'excitabilité cérébrale de l'animal cancéreux dont témoignent :

— le comportement du rat porteur d'une tumeur de Zajdela à l'open-field,

— la moindre force musculaire de la souris ascitique d'Ehrlich,

— l'hypothermie, l'abaissement du métabolisme basal...

Dans l'état actuel de nos recherches, l'incidence métabolique étant écartée au stade précoce de la maladie, la cause de l'exaltation, par l'état cancéreux, des effets des dépresseurs et de la moindre activité des stimulants doit être recherchée dans un abaissement par la maladie du tonus cérébral.

Au stade ultime de la maladie il y aurait chez les animaux cancéreux, superposition de deux phénomènes qui ajoutent leurs incidences lorsque les médicaments sont dépresseurs ou se contrarient si ces derniers sont stimulants. Le défaut d'inactivation hépatique de cette période, confirmé histologiquement chez le rat Zajdela et la souris DBA_2, serait responsable de l'accroissement de toxicité de tous les produits à catabolisme hépatique tandis que l'abaissement du niveau d'excitabilité cérébrale dû à une cause qu'il reste à déterminer rendrait compte de l'exaltation accrue des effets dépresseurs et de la réduction des effets stimulants dans la mesure toutefois où ceux-ci ne sont pas exacerbés par un défaut de métabolisme.

RACES ET ESPECES

Plus encore que les fluctuations d'ordre pathologique, les variations d'action médicamenteuse liées à l'espèce et à la race sont rapportées par la plupart des auteurs à des différences métaboliques et même plus précisément à des différences de catabolisme hépatique.

Les résultats expérimentaux que nous avons obtenus chez l'animal sain, souris Swiss ou DBA_2, rat Wistar, sont regroupés dans le tableau ci-après dont l'examen met en évidence de constantes différences dans les réponses pharmacodynamiques entre espèces animales et races.

Si la souris DBA_2 est moins sensible aux effets hypnotiques des barbituriques et des anesthésiques généraux non

volatils que la souris Swiss, les résultats sont inversés dans le cas des anesthésiques volatils. L'éther, le chloroforme et l'halothane sont, en effet, plus actifs et plus toxiques chez la souris DBA_2 ; induisant une phase excitatoire bien plus nette dans cette race, ils se trouvent absorbés en proportion accrue, ce qui fausse les résultats par excès.

L'hyperexcitablité de la souris DBA_2 est retrouvée en comparant les effets toxiques des excitants du système nerveux central qui sont tous plus actifs que chez la souris Swiss. La strychnine fait exception peut-être parce qu'elle agit à un niveau inférieur du névraxe.

L'étude des effets des tranquillisants ne confirme ces résultats que pour le méprobamate lorsqu'il potentialise la narcose barbiturique. La même épreuve appliquée au chlordiazépoxide ne permet pas de conclure en raison d'une dose trop élevée du tranquillisant. Par contre les effets psycholeptiques de la chlorpromazine, du méprobamate et du chlordiazépoxide administrés seuls s'avèrent plus marqués chez la souris DBA_2, ce qui semble aller à l'encontre des résultats précédents. Il faut cependant remarquer que l'activité tranquillisante ayant été mesurée par la méthode de la traction qui fait intervenir le facteur « force musculaire » moindre chez la souris DBA_2, les résultats obtenus ne témoignent pas forcément d'une diminution plus marquée de l'activité cérébrale.

Les essais d'électrochoc révèlent par contre des différences importantes et significatives entre les deux races de souris : une stimulation de 5 volts appliquée pendant 1 seconde est inactive chez la souris Swiss tandis qu'elle entraîne un pourcentage élevé de convulsions et de mortalité chez la souris DBA_2 ; la stimulation de 6 volts pendant 2 secondes entraîne 100 p. 100 de léthalité chez la souris DBA_2.

Les taux sanguins et cérébraux de penthio et de pentobarbital, déterminés au réveil, ne permettent pas de différencier de façon significatives les deux races de souris. Les durées de sommeil étant différentes il semble qu'il faille retenir comme facteur prépondérant de cette différence une certaine inégalité dans l'intensité des processus métaboliques.

Si des différences métaboliques peuvent intervenir il semble que la sensibilité de l'organe cible puisse également être impliquée dans la genèse des variations intraspécifiques. Comme dans le cas du cancer certains résultats obtenus peuvent être rapportés à une différence suivant les

SUBSTANCES EXPERIMENTEES	SOURIS SWISS	SOURIS DBA2	RAT WISTAR
ETHER	–	+	++
CHLOROFORME	–	+	++
HALOTHANE	–	+	++
PENTHIOBARBITAL	+	–	++
HEXOBARBITAL	+	–	++
PENTOBARBITAL	+	–	++
BARBITAL	+	–	++
HYDROXYDIONE	+	–	++
PROPANIDIDE	+	–	++
MEPROBAMATE ●	+	–	
CHLORDIAZEPOXIDE ●	–	+	
CHLORPROMAZINE ○	–	+	
MEPROBAMATE ○	–	+	
CHLORDIAZEPOXIDE ○	–	+	
AMPHETAMINE			
Toxicité de groupe	+	++	–
DmM	–	++	++
PENTETRAZOL	+	++	–
STRYCHNINE	++	+	–

● potentialisation de la narcose barbiturique

○ épreuve de la traction et force musculaire

– animal le moins sensible

+ animal de sensibilité intermédiaire

++ sensibilité maximum

DIFFERENCES RACIALES ET SPECIFIQUES

animaux expérimentés dans le niveau d'excitabilité cérébrale. La souris DBA_2 en effet, plus alerte, plus vive, résiste plus aux dépresseurs et s'avère plus sensible aux excitants particulièrement lorsque ces psychotropes agissent à un étage plus élevé du névraxe. En fait les résultats sont difficilement interprétables ; ils ne sont d'ailleurs pas toujours en accord avec les données de la littérature. L'une des raisons de ces difficultés d'interprétation et de divergence réside dans le fait que, quelles que soient les précautions prises, les comparaisons ne sont jamais effectuées dans des conditions rigoureusement identiques. D'une race à l'autre par exemple le poids corporel, et fait plus important, le poids du cerveau n'évoluent pas de façon parallèle avec l'âge. Selon que les essais d'activité comparée sont pratiqués sur des animaux de même poids (et d'âge différent) ou de même âge (et de poids différent), les résultats obtenus sont très divergents.

Le rat Wistar s'est toujours montré plus sensible aux effets des hypnotiques que les deux races de souris. Inversement, les stimulants du système nerveux central exercent des effets toxiques moins intenses et l'électrochoc n'entraîne, chez cette espèce, aucune mortalité. Il faut cependant noter l'exception constituée par l'amphétamine dont la dose minimum mortelle est voisine chez le rat Wistar et la souris DBA_2. La toxicité de groupe de l'amine sympathomimétique n'a pu, par contre être mise en évidence chez le rat.

Cette homogénéité dans les résultats — plus grande activité des dépresseurs et moindre efficacité des stimulants — obtenus avec des psychotropes possédant des voies cataboliques parfois très différentes, peut suggérer que la réactivité cérébrale du rat Wistar diffère de celle des souris Swiss et DBA_2.

Les dosages cérébraux de pentobarbital effectués au moment du réveil des animaux montrent en effet que les taux du barbiturique sont toujours plus bas chez le rat que chez les deux races de souris dont les concentrations cérébrales sont alors sensiblement identiques. Les différences enregistrées sont significatives, confirmant les résultats obtenus par RICHARDS et coll. (1956) et BUCHEL et LEVY (1965) avec d'autres barbituriques. Le fait que le barbital qui n'est pratiquement pas catabolisé dans l'organisme de la souris ou du rat soit nettement plus actif chez ce dernier peut constituer un argument supplémentaire à l'hypothèse selon laquelle les variations d'actions médica-

menteuses liées à l'espèce ne peuvent être rapportées exclusivement à des différences métaboliques. Si l'on rapporte la plus grande sensibilité du rat Wistar aux effets des dépresseurs à un métabolisme insuffisant ou à des modalités de répartition telles dans les compartiments de l'organisme que ces substances gagnent préférentiellement le système nerveux central, il est difficile d'admettre que tel n'est pas également le cas pour d'autres psychotropes, stimulants à dégradation et répartition similaires.

Conclusions

Quel que soit le type de cancer expérimental créé, hépatome ascitique de Zajdela chez le rat, leucémie L 1210 ou tumeur ascitique d'Ehrlich chez la souris, l'état cancéreux, à un stade précoce de son évolution, exalte toujours les effets pharmacodynamiques de dépresseurs du système nerveux central appartenant à divers groupes pharmacodynamiques et possédant parfois des voies métaboliques différentes. Sur les stimulants, l'influence de l'état cancéreux est variable suivant le temps qui s'est écoulé après la greffe : la diminution observée au stade précoce et d'autant plus marquée que le point d'impact du médicament se situe à un étage plus élevé du névraxe, s'opposant à l'exaltation relevée au stade ultime de la maladie cancéreuse.

Un certain nombre de faits expérimentaux ont permis d'écarter, au stade précoce de la maladie, toute incidence hépatique et toute anomalie majeure de répartition médicamenteuse dans l'organisme, nous incitant, au contraire, à rattacher les variations observées dans les effets des psychotropes à certaines modifications des paramètres physiologiques de l'animal cancéreux qui témoigneraient d'un abaissement du niveau d'excitabilité cérébrale.

L'exacerbation, observée au stade ultime, de la totalité des effets psychotropes, dépresseurs et stimulants, relèverait, en outre, d'une défaillance hépatique entravant le catabolisme des substances médicamenteuses.

Les divers psychotropes étudiés ont exercé le plus souvent des effets quantitativement différents chez le rat Wistar et chez les deux races de souris. Si le facteur prédominant dans les variations d'actions pharmacodynamiques interspécifiques ou raciales est vraisemblablement d'ordre métabolique, on ne peut exclure l'intervention de différences de réceptivité des organes cibles : moindre excitabilité cérébrale du rat Wistar que des deux races de souris où les DBA_2 possèdent un tonus cérébral supérieur à celui des Swiss.

Bibliographie

ACROS (J.-C.), CONNEY (A. H.), and BUU-HOI (Ng Ph). (1961)
Induction of microsomal enzyme synthetis by polycyclic aromatic hydrocarbons of different molecular sizes.
J. Biol. Chem., 1961, **236**, 1291.

ADVENIER (C.) et THEBAULT (J.) (1971)
Facteurs de variation du métabolisme des médicaments.
Immex, 1971, **8**, sp. ann. 5, 699-734.

ALBRECHT (R.) (1972)
Quelques aspects des processus biochimiques intervenant au niveau des enzymes microsomales hépatiques.
Thérapie, 1972, **27**, 751-771.

ALIBERT (A.), RIGAL (M. T.), BASTIDE (P.), TURCHINI (J. P.) et DASTUGUE (G.) (1963)
Examen de quelques activités enzymatiques dans le foie et le rein de souris avant et après administration de tétrachlorure de carbone ou de nitrate d'uranyle.
C.R. Soc. Biol., 1963, **157**, (7), 1439-1441.

AXELROD (J.). (1963)
Biochemical factors in the formation of active and toxic metabolic products.
Second International Pharmacological meeting. Drugs and enzymes.
BRODIE (B. B.) et GILLETTE (J. R.) Edit., PERGAMON PRESS, 1963, **4**, 309-323.

AXELROD (J.), REICHENTHAL (J.) and BRODIE (B. B.). (1954)
Mechanism of the potentiating of β diethylaminoethyl diphenyl propylacetate.
J. Pharmacol. experiment. Therap., 1954, **112**, 49-54.

BEAUVALLET (M.), FUGAZZA (J.) et LEGRAND (M.). (1967)
Action de l'amphétamine sur les teneurs en nor-adrénaline et 5-hydroxytryptamine du cerveau de rats maintenus quatre heures à 33 degrés.
Thérapie, 1967, **22**, 1273-1276.

BEAUVALLET (M.), BERNARD (J.) et SOLIER (M.). (1969)
Teneurs en catécholamines des surrénales de rats amphétaminés en exercice forcé deux heures à 30 degrés.
Thérapie, 1969, **24**, 821-826.

BEAUVALLET (M.), LEGRAND (M.) et SOLIER (M.). (1970)
Action de l'amphétamine sur la teneur en 5-hydroxytryptamine des différentes aires du cerveau de rat.
C.R. Soc. Biol., 1970, **164**, (7), 1462-1467.

BEHRENS (B.) und KARBER (G.) (1935)
Wie sind Reihenversuche für biologische Auswertungen am zweckmässigsten anzuordnen ?
Arch. exp. path. Pharm., 1935, **177**, 379-388.

BENAKIS (A.) et MATHIES (B.) (1968)
Produits chimiques à effet potentialisateur dans le métabolisme des médicaments.
Prod. et Probl. Pharm., 1968, **23**, (5), 276-282.

BERIEL (H.). (1970)
Le sarcome d'Ehrlich comme tumeur expérimentale en pharmacodynamie.
Thèse Doct. Pharm. (Etat) 1970, Grenoble.

BERNARD (Cl.). (1880)
Leçons de Pathologie expérimentale. Cinquième leçon p. 57.
Baillière Ed. Paris, 1880.

BERNHEIM (F.) et BERNHEIM (M.L.C.) (1938)
The hydrolysis of homatropine and atropine by various tissues.
J. Pharmacol. experiment. Therap., 1938, **64**, 209.

BETCHEL (P.), BETCHEL (Y.) et MAGNIN (P.). (1968)
Activités enzymatiques et concentration de métabolites du foie et du cerveau de la souris en croissance Balb/c. Intérêt méthodologique en pharmacologie.
Thérapie, 1968, **23**, 115-126.

BINET (P.). (1972)
L'activité des médicaments et des toxiques en fonction du sexe.
Doin, Ed., Paris 1972.

BLANPIN (O.). (1963)
Œdème au kaolin et acide acétylsalicylique chez le rat cancéreux.
C.R. Soc. Biol., 1963, **157**, (5), 1090-1095.

BOISMARE (F.), STREICHENBERGER (G.) et LECHAT (P.). (1967)
Effet potentialisateur comparé exercé par différents neuroleptiques vis-à-vis de l'action de quelques hypnotiques chez la souris.
Thérapie, 1967, **22**, 1317-1324.

BOISMARE (F.), CAMACHO (M.), DENIS (A.), LECHAT (P.), LEVY (J.) et MICHEL-BER (E.). (1968)
Interférences des IMAO et des hypnotiques barbituriques. Hypothèses sur les mécanismes d'action.
Thérapie, 1968, **23**, (4), 863-877.

BOISMARE (F.), CAMACHO (M.) et LECHAT (P.). (1969)
Sommeil expérimental dû aux hypnotiques non barbituriques et modificateurs de l'activité des microsomes hépatiques.
Thérapie, 1969, **24**, (6), 949-954.

BOISSIER (J. R.) et PAGNY (J.). (1960)
Etude pharmacodynamique d'un nouveau neuroleptique majeur : le halopéridol.
Thérapie, 1960, **15**, (3), 479-487.

BOISSIER (J. R.) et SIMON (P.). (1960)
L'utilisation du test de la traction pour l'étude des psycholeptiques.
Thérapie, 1960, **15**, 1170-1174.

BOISSIER (J. R.) et SIMON (P.). (1962)
La réaction d'exploration chez la souris.
Thérapie, 1962, **17**, 1225-1232.

BOISSIER (J. R.), SIMON (P.) et GIUDICELLI (J. F.). (1967)
Effets centraux de quelques substances adréno- et/ou sympatholytiques. Action sur la motilité spontanée et la potentialisation du pentobarbital.
Arch. int. Pharmacodyn., 1967, **169**, 312-319.

BOLLMAN (J. L.) and MANN (F. C.). (1932)
Experimentally produced lesions of the liver.
Ann. int. Med., 1932, **5**, 699-711.

BOURRINET (P.). (1964)
Etude chez l'animal de l'influence de l'alcoolisation aiguë et chronique sur l'activité des médicaments.
Thèse Doct. Pharm. (Etat), Paris 1964.

BOUYARD (P.). (1968)
Biotransformation des substances médicamenteuses.
J. Med. Montpellier, 1968, **3**, 421.

BOYD (E. M.). (1968)
Predictive drug toxicity : assessment of drug safety before human use.
Canad. Med. Ass. J., 1968, **98**, 278-293.

BRODIE (B. B.). (1962)
Difficulties in extrapolating data on metabolism of drugs from animals to man.
Clin. Pharm. Ther., 1962, **4**, 374.

BRODIE (B. B.). (1964)
Difficultés de transposer à l'homme les résultats expérimentaux obtenus sur l'animal.
Act. Pharmacol., 1964, **17**, 1-40.

BRODIE (B. B.). (1967)
Physicochemical and biochemical aspects of pharmacology.
J. Amer. Med. Assoc., 1967, **202**, (7), 148-157.

BRODIE (B. B.) and REID (W. D.). (1967)
Some pharmacological consequences of species variations in rates of metabolism.
Fed. Proc., 1967, **26**, (4), 1062-1070.

BRODIE (B. B.), MARK (L. C.), PAPPER (E. M.), LIEF (P. A.), BERNSTEIN (E.) and ROVENSTINE (E. A.). (1950)
The fate of thiopental in man and a method for its estimation in biological material.
J. Pharmacol. experiment. Therap., 1950, **98**, 85-96.

BRODIE (B. B.), BURNS (J. J.), MARK (L. C.), LIEF (P. A.), BERNSTEIN (E.) and PAPPER (E. M.). (1953)
The fate of pentobarbital in man and dog and a method for its estimation in biological material.
J. Pharmacol. experiment. Therap., 1953, **109**, 26-34.

BRODIE (B. B.), SHORE (P. A.) and SILVER (S. L.). (1955)
Potentiating action of chlorpromazine and reserpine.
Nature (London), 1955, **175**, 1133.

BRODIE (B. B.), GILLETTE (J. R.) and LA DU (B. N.). (1958)
Enzymatic metabolism of drugs and other foreign compounds.
Ann. Rev. Biochem., 1958, **27**, 427-453.

BRODIE (B. B.), BURNS (J. J.) and WEINER (M.). (1959)
Metabolism of drugs in subjects with Laennec's cirrhosis.
Med. Exp., 1959, **1**, 290-292.

BRODIE (B. B.), COSMIDES (G. J.) and RALL (D. P.). (1965)
Toxicology and the biomedical sciences.
Science, 1965, **148**, 1547-1554.

BROWN (A. M.) (1962)
Differential characteristics in uniform strains of mice.
Nature (London), 1962, **195**, 204.

BROWN (R. R.), MILLER (J. A.), and MILLER (E. C.). (1954)
The metabolism of methylated aminoazodyes.
IV - Dietary factors enhancing demethylation in vitro.
J. Biol. Chem., 1954, **209**, 211-222.

BRUNTON (T. L.). (1874)
Effect of warmth in preventing death from chloral.
J. Anat. Physiol., 1874, **8**, 332.

BUCHEL (L.). (1969)
Contribution à l'étude du métabolisme du pentobarbital chez les rongeurs en fonction du sexe.
Arch. Sc. Physiol., 1969, **23**, 109-120.

BUCHEL (L.) et LIBLAU (L.). (1962)
Contribution à l'étude du métabolisme de l'hexobarbital chez le rat blanc suivant le sexe.
Arch. Sc. Physiol., 1962, **16**, 227-235.

BUCHEL (L.) et LIBLAU (L.) (1963)
Contribution à l'étude du métabolisme de l'hexobarbital chez la souris.
Arch. Sc. Physiol., 1963, **17**, 255-259.

BUCHEL (L.) et LEVY (J.). (1965)
Examen critique de tests pharmacologiques basés sur le sommeil expérimental en fonction de données biochimiques.
Arch. Sc. Physiol., 1965, **19**, 343-357.

BUCHEL (L.) et LEVY (J.). (1970) a.
Induction des hydroxylases des microsomes du foie. Présence, réversibilité, reproductibilité de l'induction chez la souris prétraitée par le phénobarbital.
Thérapie, 1970, **25**, (1), 91-106.

BUCHEL (L.) et LEVY (J.). (1970) b.
Réversibilité, reproductibilité de l'induction chez le rat prétraité par le phénobarbital.
Thérapie, 1970, **25**, (1), 107-123.

BUCHEL (L.), PRIOUX-GUYONNEAU (M.), LIBLAU (L.) et MURAWSKY (M.). (1972)
Influence de la contrainte du rat blanc sur l'activité, la pénétration et le métabolisme de l'hexobarbital et du barbital.
Thérapie, 1972, **27**, 609-625.

BURNS (J. J.). (1962)
Species differences and individual variations in drug metabolism.
First International Pharmacological Meeting. Metabolic factors controlling duration of drug action.
BRODIE (B. B.) and ERDOS (E. G.) Edit., Pergamon Press, 1962, **6**, 277-288.

BURNS (J. J.). (1963)
Value of metabolic studies in the evaluation of new drugs in man.
Second International Pharmacological Meeting. Evaluation of new drugs in man.
ZAIMIS (E.), Edit., Pergamon Press, 1963, **8**, 21-30.

BURNS (J. J.). (1968)
Pharmacogenetics and drug toxicity. Variation of drug metabolism in animals and the prediction of drug action in man.
Ann. N. Y. Acad. Sc., 1968, **151**, (2), 959-967.

BURNS (J. J.). (1970)
Species differences in drug metabolism and toxicological implications.
Proc. European Soc. drug. toxicity, 1970, **11**, 9-13.

CAMERON (G. R.) and DE SARAM (G. S. W.). (1939)
J. Path., 1939, **158**, 49.
Référence citée par PRABHU et coll. (1964).
Arch. Int. Pharmacodyn., 1964, **148**, (1), (2), 228-236.

CARMICHAEL (E. B.) and JOHNSON (W. H.). (1951)
The DL 50 of pentobarbitone sodium for both nursed and unnursed newborn rats.
Anaesthesiology, 1951, **12**, 340.

CARRAZ (G.), BOUCHERLE (A.), VIROT (Y.), LUU DUC (H.) et BERIEL (H.) (1960)
Etude des sulfamides antimitotiques.
Thérapie, 1960, **15**, (6), 983-992.

CHANCE (M.R.A.) (1946)
Aggregation as a factor influencing the toxicity of sympathomimetic amines in mice.
J. Pharmacol. experiment. Therap., 1946, **87**, 214.

CHARTIER (J.) (1969)
Sur la sensibilité des rongeurs infectés par Trypanosoma brucei, à l'activité pharmacodynamique de certains médicaments. Thèse Doct. Pharm. (Université), Paris, 1969.

CHEYMOL (J.). (1963)
L'homme est un animal d'expérience difficile.
Second International Pharmacological Meeting. Evaluation of new drugs in man.
ZAIMIS (E.), Edit., Pergamon Press, 1963, **8**, 85-94.

CHEYMOL (J.). (1967)
Succès, difficultés, dangers de la thérapeutique moderne.
Bull. Soc. Pharm. Nancy, 1967, **73**, 3-36.

CHEYMOL (J.), SABOURDY (M.), BEAUVALLET (M.), PORTET (R.) et TUFFRAU (H.). (1964)
Variation de la toxicité dans une espèce animale selon la souche. Etude chez la souris.
Thérapie, 1964, **19**, 323-343.

CLARK (W. C.), BLACKMAN (H. J.) and PRESTON (J. E.). (1967)
Certain factors in aggregated mice d-amphetamine toxicity.
Arch. int. Pharmacodyn., 1967, **170**, (2), 350-363.

CONNEY (A. H.). (1963)
Enzyme induction and drug toxicity.
Proceedings of the second international pharmacological meeting. BRODIE (B. B.) and GILLETTE (J. R.), Edit., Pergamon Press, 1963, **4**, 277-297.

CONNEY (A. H.) and BURNS (J. J.). (1962)
Advances in pharmacology.
GARATTINI (S.) and SHORE (P. A.) Edit., Acad. Pr. N. Y., 1962, 31-58.

CONNEY (A. H.), MILLER (E. C.) and MILLER (J. A.). (1956)
The metabolism of methylated aminoazodyes.
V - Evidence for induction of enzyme synthesis in the Rat by 3-methylcholanthrene.
Cancer Res., 1956, **16**, 450-459.

CONNEY (A. H.), SCHNEIDMAN (K.), JACOBSON (M.) and KUNZMAN (R.). (1965)
Drug induced changes in steroïd metabolism.
Ann. N. Y. Acad. Sc., 1965, **123**, 98.

CONSOLO (S.), GARATTINI (S.), GHIELMETTI (R.) et VALZELLI (L.). (1965)
Référence citée par VALETTE (G.) dans « Médicaments organiques de synthèse ». Masson Ed. Paris 1970, **3**, 48-63.

COURVOISIER (S.), DUCROT (R.) et JULOU (L.). (1957)
Test de la traction.
Symposium International des médicaments psychotropes, Milan, 1957.
Psychotropic drugs. ELSEVIER PUBLISHING Cy, 1957, 373.

CRAWFORD (J. S.) and RUDOFSKY (S.). (1966)
Some alterations in the pattern of drug metabolism associated with pregnancy, oral contraceptives and the newly born.
Brit. J. Anaesth., 1966, **38**, 446-454.

CREAVEN (P. J.) and PARKE (D. V.). (1965)
The effect of pregnancy on the microsomal metabolism of foreign compounds.
Fed. European Biochem. Soc. (second Meeting Abstr.), 1965, A 128, 88-89.

CREAVEN (P. J.), PARKE (D. V.) and WILLIAMS (R. T.). (1965)
A spectrofluorimetric study of the 7-hydroxylation of coumarin by liver microsomes.
Biochem. J., 1965, **96,** 390-398.

DELAHUNT (C. S.), LASSEN (L. J.) and RIESER (N.). (1966)
Some comparative teratogenic studies with thalidomide.
Proc. European Soc. drug toxicity, 1966, **7,** 229-240.

DELAUNAY (A.), PELLETIER (M.) et HEMON (M.). (1960)
La notion de terrain en microbiologie à la lumière des découvertes récentes. Réceptivités modifiées de la souris après traitement par des bacilles coquelucheux.
Pr. Med. (Paris), 1960, **68,** (46), 1701-1704.

DELBARRE (B.), DUMAS (G.) and GUIONNIERE (M.). (1970)
An automated Open-field method.
Psychopharmacologia (Berlin), 1970, **18,** 227-230.

DELPHAUT (J.). (1963)
La pharmacologie des groupes.
Act. Pharmacol., 1963, **16,** 35-59.

DENYS (A.), LEVY (J.) et MICHEL-BER (E.). (1969)
Sur les effets excito-moteurs de la tryptamine en présence des IMAO chez la souris pré-traitée par des inducteurs enzymatiques.
Thérapie, 1969, **24,** 907-922.

DENYS (A.), LEVY (J.) et MICHEL-BER (E.). (1971)
Caractère de l'induction enzymatique provoquée chez la souris par le chlordane.
I - Traitements aigus et chroniques.
Thérapie, 1971, **26,** 887-910.

DENYS (A.), LEVY (J.) et MICHEL-BER (E.). (1972)
Caractères de l'induction enzymatique provoquée chez la souris par le chlordane.
II - Action de quelques inhibiteurs de la synthèse protidique chez les souris traitées massivement ou chroniquement par le chlordane.
Thérapie, 1972, **27,** 649-665.

DINGELL (J. V.), SULSER (F.) and GILLETTE (J. R.). (1964)
Species differences in the metabolism of imipramine and desmethylimipramine.
J. Pharmacol. experiment. Therap., 1964, **143,** 14-22.

DOLFINI (E.), GARATTINI (S.) and VALZELLI (L.). (1969)
Different sensitivity to amphetamine of three strains of mice.
European J. of Pharmacology, 1969, **7,** 220-223.

DOLUISIO (J. T.), TAN (G. H.), BILLUPS (N. F.) and DIAMOND (L.). (1969)
Drug absorption. II - Effect of lasting on intestinal drug absorption.
J. Pharm. Sci., 1969, **58**, 1200-1202.

DONOVAN (G.), POPP (I.), ROVENTA (L.), DUMITRESCU (S.) and BOTEZ (G.). (1968)
Investigations on serum proteins, glycoproteins, specific and non specific antigens in hamsters bearing allogenic and xenogenic tumour grafts.
Neoplasma, Ceskosl., 1968, **15**, (2), 117-137.

DRING (L. G.), SMITH (R. L.) and WILLIAMS (R. T.). (1966)
The fate of amphetamine in man and other mammals.
J. Pharm. Pharmacol., 1966, **18**, 402-404.

DRUDI-BARACCO (C.), HALPERN (B. N.) et BESSIRARD (D.). (1963)
Psychopharmacologie de l'imipramine étudiée à l'aide de la « toxicité de groupe ».
C. R. Soc. Biol., 1963, **157**, (6), 1236-1240.

DU BOISTESSELIN (R.). (1965)
Progrès de l'analyse histologique lors d'examens toxicologiques.
Proc. European Soc. Drug Toxicity, 1965, **5**, 108-129.

DU BOISTESSELIN (R.). (1966)
L'hépato-toxicité et l'ultra-structure hépatique.
Proc. European Soc. Drug Toxicity, 1966, **7**, 46-64.

DUNCAN (W.A.M.). (1963)
The importance of metabolism studies in relation to drug toxicity. A general review.
Proc. European Soc. Drug Toxicity, 1963, **2**, 67-78.

DUNCAN (W.A.M.). (1967)
Species variation in drug metabolism.
Advanc. of Sciences (G. B.), 1967, **23**, (116), 537-541.

DUTTON (G. J.). (1964)
Discussion de l'article de STERNE (J.) et HIRSCH (C.) in Proc. European Soc. Drug Toxicity, 1964, 4, 81-82.

EHRLICH (P.). (1906)
Experimentelle Carcinomstudien an Maüsen.
Z. Aerztl. Fortbild. (JENA), 1906, **3**, 205-213.

EVANS (D.A.P.). (1962)
Pharmacogénétique.
Med. Hyg. (Genève), 1962, **20**, 905.

EVANS (D.A.P.). (1969)
Recent advances in knowledge of genetically controlled idiosyncratic reaction to drugs.
Proc. European Soc. Drug Toxicity, 1969, **10**, 11-18.

EVANS (D.A.P.), MANLEY (K. A.) and Mc KUSICK (V. A.). (1960)
Genetic control of isoniazid metabolism in man.
Brit. Med. J., 1960, **2**, 485.

FABRE (R.). (1943)
Leçons de Toxicologie.
VI - Poisons organiques divers.
HERMANN et Cie Edit., Paris, 1943.

FABRE (R.). (1957)
Transformations métaboliques des toxiques organiques.
Intérêt de leur étude en biologie générale et en hygiène industrielle.
Act. Pharmacol., 1957, **10**, 117-156.

FAUQUET (J. P.). (1969)
Etat nutritionnel et activité des médicaments.
Application à l'animal soumis à un régime hyperlipidique.
Thèse Doct. Pharm. (Etat), Paris, 1969.

FORSGREN (E.). (1927)
Milareskopika och experimentella lever under sökningar.
Stockholm, 1927.

FOUSSARD-BLANPIN (O.). (1966)
Etude de l'activité analgésique du chlorhydrate de morphine chez le rat normal et le rat cancéreux porteur d'une ascite de Zajdela.
C. R. Soc. Biol., 1966, **160**, (6), 1316-1319.

FOUSSARD-BLANPIN (O.). (1967)
Action comparée de quelques hypnotiques chez l'animal normal ou porteur d'une tumeur expérimentalement greffée.
C. R. Soc. Biol., 1967, **161**, (4), 896-900.

FOUSSARD-BLANPIN (O.). (1972) a.
Les multiples aspects du danger des médicaments.
Prod. et Probl. Pharm., 1972, **27**, 903-917.

(1972) b.
Le danger médicamenteux par exagération des réponses.
Prod. et Probl. Pharm., 1972, **27**, 998-1001.

FOUSSARD-BLANPIN (O.) et GIRAUD-DOZIAS (Cl.). (1965)
Modifications dans certains cancers expérimentaux de l'évolution du processus inflammatoire.
84e Congrès de l'A.F.A.S., Tours, 1965.

FOUSSARD-BLANPIN (O.) et GIRAUD-DOZIAS (Cl.). (1970)
Inflammation et anti-inflammatoires chez l'animal cancéreux.
J. Pharmacol. (Paris), 1972, **1**, (1), 127-134.

FOUSSARD-BLANPIN (O.) et GIRAUD-DOZIAS (Cl.). (1971)
Etude de la cicatrisation de plaies expérimentales chez l'animal cancéreux.
C. R. Soc. Biol., 1971, **165**, (2), 384-390.

FOUSSARD-BLANPIN (O.) et NARCISSE (G.). (1973)
Le danger médicamenteux chez les malades.
Prod. et Probl. Pharm., (sous presse).

FOUSSARD-BLANPIN (O.), MAILLET (M.) et GIRAUD-DOZIAS (Cl.) (1969)
Inflammation chez l'animal cancéreux.
C. R. Soc. Biol., 1969, **163**, (4), 917-920.

FOUTS (J. R.). (1963)
Impairment of drug metabolism in drug toxicity.
Second International Pharmacological Meeting. Drufs and enzymes.
BRODIE (B. B.) and GILLETTE (J. R.) Edit., Pergamon Press, 1963, **4,** 261-276.

FOX (T. M.). (1967)
Strains and species variations in pharmacological responses.
International symposium on laboratory animals.
Symp. series Immunobiol. Standard, 1967, **5,** 133-148.

FROLKIS (V. V.). (1969)
Système nerveux végétatif de l'organisme vieillissant.
Triangle (Sandoz Edit.), 1969, **9,** 89.

FROMMEL (E.), FLEURY (C.), SCHMIDT-GINZKEY (J.) et BEGUIN (M.). (1960)
De la pharmacodynamie différentielle des thymoanaleptiques et neuroleptiques en expérimentation animale.
Thérapie, 1960, **15,** (6), 1175-1198.

FUHRMAN (F. A.). (1946)
The effect of body temperature on drug action.
Physiol. Rev., 1946, **26,** 247-274.

FUHRMAN (F. A.). (1947)
Effect of body temperature on duration of barbiturate anaesthesia in mice.
Science, 1947, **105,** 387.

FULLER (R. W.), SHAW (W. N.) and MOLLOY (B. B.). (1972)
Dissociation of the lipid mobilizing and hyperthermic effects of amphetamine by β fluoro substitution.
Arch. int. Pharmacodyn., 1972, **199,** 266-271.

GANESAN (D.). (1969)
Influence of female sex hormones on pentobarbitone sodium anaesthesia in rats.
Arch. int. Pharmacodyn., 1969, **177,** (1), 88-91.

GARDNER (G. H.) and GROVE (R. C.). (1925)
Studies on the pathological histology of experimental CCl_4 poisoning.
Bull. JOHNS. HOPKINS Hosp., 1925, **36,** 107-133.

GAULTIER (M.). (1969)
Tolérance des médicaments par le cirrhotique.
Thérapie, 1969, **24,** 75-89.

GERALD (M. C.) and FELLER (D. R.). (1970)
Stimulation of barbiturate metabolism by spironolactone in mice.
Arch. int. Pharmacodyn., 1970, **187,** 120-124.

GHOSH (M. N.), SRIVASTAVA (R. K.) and GHOSH (A. K.). (1962)
Safety index of ether, chloroform, trichlorethylene and halothane in mice, rats and guineapigs.
Arch. int. Pharmacodyn., 1962, **138,** (3-4), 548-558.

GIRI (S. N.). (1971)
Stimulatory effects of phenobarbital pretreatment on the metabolism of glycerylgaiacolate ether.
Arch. int. Pharmacodyn., 1971, **191**, 147-154.

GLASSON (B.). (1970)
Influence de la liaison protéinique des médicaments sur leur métabolisme.
Act. Pharmacol., 1970, **23**, 109-133.

GOKHALE (S. D.), KELKAR (V. D.) and GULATI (O. D.). (1963)
Some observations on the possible mediation of carbon tetrachloride hepatotoxicity through the central nervous system.
Arch. int. Pharmacodyn., 1963, **144**, (3-4), 423-431.

GOLDBAUM (L. R.). (1948)
An ultra-violet spectrophotometric procedure for the determination of barbiturates.
J. Pharm. Experiment. Therap., 1948, **94**, 68-75.

GOLDBERG (L.). (1966)
Liver enlargement produced by drugs : its significance.
Proc. European Soc. Drug. Toxicity, 1966, **7**, 171-184.

GOLDSTEIN (A.). (1949)
The interactions of drugs and palsma proteins.
Pharmacol. Rev., 1949, **1**, 102.

GOLDSTEIN (A.) and ARONOW (L.). (1960)
The duration of action of thiopental and pentobarbital.
J. Pharmacol. experiment. Therap., 1960, **128**, 1-6.

GRAM (T. E.) and FOUTS (J. R.). (1966)
Time course differences in the metabolism of drugs by hepatic microsomes from rats, rabbits and mice.
J. Pharmacol. experiment. Therap., 1966, **152**, (3), 363-371.

GRAM (T. E.) and FOUTS (J. R.). (1967)
Further studies on the metabolism of drugs by subfractions of hepatic microsomes. Effects of the NADPH-generating system.
J. Pharmacol. experiment. Therap., 1967, **158**, (2), 317-322.

GRAM (T. E.), ROGERS (L. A.) and FOUTS (J. R.). (1967)
Further studies on the metabolism of drugs by subfractions of hepatic microsomes.
J. Pharmacol. experiment. Therap., 1967, **155**, (3), 479-493.

GREEN (W. F.) and IRESON (J. D.). (1972)
Pentobarbitone sleeping time after haloperidol and promethazine.
Arch. int. Pharmacodyn., 1972, **196**, 112-116.

GUERIN (M.) et GUERIN (P.). (1934)
Epithelioma de l'utérus du rat lymphotrope et transplantable.
Bull. Assoc. Fr. Et. Cancer, 1934, **23**, 632-646.

GUNN (J. A.) and GURD (M. R.). (1940)
J. Physiol. (London) 1940, **97**, 453.

HALL (C. S.). (1934)
Emotional behavior in the rat. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality.
J. Comp. Psychol., 1934, **18**, 385-403.

HALPERN (B. N.), MORARD (J. C.) et DRUDI-BARACCO (C.). (1962)
Action protectrice de la réserpine sur les lésions de dégénérescence myocardique aiguë provoquées par la D-L amphétamine et suppression de cette action par les IMAO.
C. R. Soc. Biol., 1962, **156**, (5), 773-779.

HAMRE (D. M.), RAKE (G.), McKEE (C.M.) and McPHILLAMY (H.B.). (1943)
The toxicity of penicillin as prepared for clinical use.
Am. J. Med. Soc., 1943, **206**, 642-652.

HART (L. G.) and FOUTS (J. R.). (1963)
Effects of acute and chronic DDT administration on hexobarbital microsomal drug metabolism in the rat.
Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1963, **114**, 388.

HART (L. G.), SHULTICE (R. W.) and FOUTS (J. R.). (1963)
Stimulatory effects of chlordane on hepatic microsomal drug metabolism in the rat.
Toxicol. appl. Pharmacol., 1963, **5**, 371-386.

HAZARD (R.). (1951)
Obscurités et paradoxes en pharmacodynamie.
Act. Pharmacol., 1951, **4**, 109-138.

HEIMBERG (M.), FRIED (M.), WEINSTEIN (I.), WILCOX (H.) and DISHMON (G.). (1963)
Hepatic lipid transport and lipoprotein synthesis : effects of CCl_4 intoxication.
Second International Pharmacological Meeting. Drugs and Enzymes.
BRODIE (B. B.) and GILLETTE (J. R.) Edit., Pergamon Press, 1963, **4**, 371-380.

HELLER (H.), HERDAN (G.) and ZAIDI (S. M.). (1957)
Seasonal variations in the response of rats to the antidiuretic hormone.
Brit. J. Pharmacol., 1957, **12**, 100-103.

HESS (R.). (1965)
Functional interpretation of drug induced morphological changes.
Proc. European Soc. Drug Toxicity, 1965, **5**, 130-141.

HEWITT (H. B.). (1957)
A sensitive method for the essay of androgens based on their power to alter reactions of the mouse kidney to chloroform.
J. Endocrinol., 1957, **14**, 394-399.

HIRTZ (J.). (1968)
Les méthodes analytiques dans les recherches sur le métabolisme des médicaments.
MASSON et Cie, Ed. Paris, 1968, 364 p.

HOMBURGER (F.). (1959)
The physiopathology of cancer.
HOEBER-HARPER, Ed. 1959 (2e édition).

HORNING (M. G.), MANI (L.) and KNOX (K. L.). (1963)
Biochemical factors in carbon tetrachloride toxicity.
Second International Pharmacological Meeting. Drugs and enzymes.
BRODIE (B. B.) and GILLETTE (J. R.) Edit., Pergamon Press, 1963, **4**, 351-361.

JACQUET (J.) et SAINT (S.). (1967)
Nouveaux faits concernant l'influence de la race sur l'évolution de cancers du rat blanc.
C. R. Soc. Biol., 1967, **161**, (2), 2453-2455.

JAFFE (M.). (1877)
Uber das verhalten der Benzoësäure im Organismus der Vogel.
Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1877, **10**, 1925.

JANSSEN (P.A.J.), JAGENEAU (A.H.M.) and SCHELLEKENS (K.H.L.). (1960)
Chemistry and pharmacology of compounds related to 4- (4-hydroxy-4-phenyl-piperidino) - butyrophenone.
Influence of haloperidol and of chlorpromazine on the behaviour of rats in unfamiliar « open-field » situations.
Psychopharmacologia, 1960, **1**, 389-392.

JORGENSEN (G.). (1967)
Laboratory animals and pharmacogenetics in man.
Internat. Symp. Laborat. Animals.
Symp. Series Immunobiol. Standard, 1967, **5**, 149-160.

KALOW (W.). (1962)
Pharmacogenetics heredity and the response to drugs.
W. B. SAUNDERS Ed., Philadelphie, 1962.

KALOW (W.). (1963)
Individual variation in drug metabolism as cause of drug toxicity.
Second International Pharmacological Meeting. Drugs and enzymes.
BRODIE (B. B.) and GILLETTE (J. R.) Edit., Pergamon Press, 1963, **4**, 245-255.

KALOW (W.). (1968)
Pharmacogenetics in animals and man.
Ann. N. Y. Acad. Sc., 1968, **151**, (2), 694-698.

KALOW (W.) and GENEST (K.) (1957)
A method for the detection of atypical forms of human serum cholinesterase.
Canad. J. Biochem., 1957, **35**, 339.

KALOW (W.) and GUNN (D. R.). (1957)
The relation between dose of succinylcholine and duration of apnea in man.
J. Pharmacol. experiment. Therap., 1957, **120**, 203-214.

KATO (R.) and GILLETTE (J. R.). (1965) a.
Effect of starvation on NADPH - dependent enzymes in liver microsomes of male and female rats.
J. Pharmacol. experiment. Therap., 1965, **150**, 279-284.

KATO (R.) and GILLETTE (J. R.). (1965) b.
Sex differences in the effects of abnormal physiological states on the metabolism of drug by rat liver microsomes.
J. Pharmacol. experiment. Therap., 1965, **150**, 285-291.

KATO (R.) and TAKAHASHI (A.). (1968)
Thyroid hormone and activities of drug-metabolizing enzymes and electron transport systems of rat liver microsomes.
Mol. Pharm., 1968, **4**, 109-120.

KATO (R.), VASSANELLI (P.) and FRONTINO (G.). (1963)
Metabolic factors determining a higher resistance to strychnine in guinea-pigs.
Arch. int. Pharmacodyn., 1963, **114**, (3-4), 416-422.

KATO (R.), VASSANELLI (P.), FRONTINO (G.) and CHIESARA (E.). (1964)
Variation in the activity of liver microsomal drug metabolizing enzymes in relation to the age.
Biochem. Pharmacol., 1964, **13**, 1037-1051.

KATO (R.), TAKANAKA (A.) and OSHIMA (T.). (1968) a.
Drug metabolism in tumor-bearing rats.
II - In vivo metabolisms and effects of drugs in tumor-bearing rats.
Jap. J. Pharmacol., 1968, **18**, (2), 245-254.

KATO (R.), TAKANAKA (A), TAKAHASHI (A.) and ONODA (K.). (1968) b.
Drug metabolism in tumor-bearing rats.
I - Activities of NADPH-linked electron transport in drug-metabolizing enzyme systems in liver microsomes of tumor-bearing rats.
Jap. J. Pharmacol., 1968, **18**, (2), 224-244.

KEBERLE (H.). (1963)
The metabolic fate of sedatives with special regard to toxicity and the development of tolerance.
Proc. European Soc. Drug Toxicity, 1963, **2**, 79-94.

KHAN (I.) and AZAM (A.). (1969)
Study of teratogenic activity of trifluoperazine, amitriptyline, ethionamide and thalidomide in pregnant rabbits and mice.
Proc. European Soc. Drug Toxicity, 1969, **10**, 235-242.

KOCH (J.). (1928)
Welche Tatsachen und Schlussfolgerunden ergeben sich aus der Infektiosität des Aszites bein Bauchfellkrebs der Ratte.
Zentr. Bakteriol. Parasitenk., 1928, **116**, 332-357.

KOLL (W.). (1963)
Some considerations concerning testing for teratogenic action.
Proc. European Soc. Drug Toxicity, 1963, **2**, 43-49.

KOPPANYI (T.) and AVERY (M. A.). (1966)
Species differences and the clinical trial of new drugs : a review.
Clin. Pharmacol. and Therap., 1966, **7,** (2), 250-270.

KRUGER (S.), ROBISON (G. A.) and SCHUELER (F. W.). (1960) a.
A study of the antileukemic activity of Rauwolfia alkaloïds.
Arch. int. Pharmacodyn., 1960, **129,** (1-2), 125-130.

KRUGER (S.), STANDEFFER (W. C.) and SCHUELER (F.W.). (1960) b.
Some effects of reserpine on normal and leukemic mice.
Arch. int. Pharmacodyn., 1960, **129,** (3-4), 395-400.

KRUGER (S.), GREVE (D. W.) and SCHUELER (F. W.). (1962)
The absorption of fluid from the perotoneal cavity.
Arch. int. Pharmacodyn., 1962, **137,** (1-2), 173-178.

KUNZ (W.), SCHAUDE (G.), SCHMID (W.) and SIESS (M.). (1966)
Stimulation of liver growth by drugs.
I - Morphological analysis.
Proc. European Soc. Drug Toxicity, 1966, **7,** 113-137.

KUNZ (W.), SCHAUDE (G.), SCHIMASSEK (H.), SCHMID (W.) and SIESS (M.). (1966)
Stimulation of liver growth by drugs.
II - Biochemical analysis.
Proc. European Soc. Drug Toxicity, 1966, **7,** 138-153.

LAMY (M.). (1970)
La sensibilité aux médicaments. Pharmacologie et génétique.
Le Journal de Thérapeutique, 1970, **1,** (1), 35-36.

LAROCHE (M. J.). (1957)
Sur la sensibilité de l'animal tuberculeux à l'activité pharmacodynamique des médicaments.
Thèse Doct. Pharm. (Etat), Paris, 1957.

LAROCHE (M. J.), COTTART (A.), SACQUET (E.) et CHARLIER (H.). (1964)
Absorption de quelques substances chimiques par le tractus gastro-intestinal de rats aseptiques et classiques.
Ann. Pharm. (Fr.), 1964, **22,** (5), 333-338.

LAW (L. W.). (1949)
Observations on the effect of a folic acid antagonist on transplantable lymphoïd leukemias of mice.
J. Nat. Cancer Inst., 1949, **10,** 179-192.

LAW (L. W.). (1952)
Effects of combinations of antileukemic agents on an acute lymphocytic leukemia of mice.
Cancer Res., 1952, **12,** (12), 871-878.

LECHAT (P.), DELEAU (D.) et EGLOFF (G.). (1964)
Influence de quelques facteurs géophysiques sur l'anesthésie cornéenne du lapin.
Proc. European Soc. Drug Toxicity, 1964, **4,** 86-106.

LEVRIER-POTTIER (J.). (1971)
Rôle de l'insuffisance rénale et de l'hyperazotémie dans l'activité neurotrope du chlordiazépoxide.
Thèse Doct. Sc. (Univ.), Paris, 1971.

LŒWENTHAL (H.) und JAHN (G.). (1932)
Ubertragungsversuche mit carcinomatöser Mäuse - Ascites - Flüssigkeit und ihr Verhalten gegen physikalische und chemische Einw Einwirkungen.
Z. Krebsforsch., 1932, **37**, 439-447.

MARSHALL (W. J.) and Mc LEAN (A.E.M.). (1969)
The effect of oral phenobarbitone on hepatic microsomal cytochrome P 450 and demethylating activity in rats fed normal and low protein diets.
Biochem. Pharmacol., 1969, **18**, 153-157.

MATTES (L.), KRUGER (S.) and SCHUELER (F. W.). (1962)
The effect of Ehrlich ascites tumor on the sleeping time of mice.
Arch. int. Pharmacodyn., 1962, **137**, (1-2), 166-172.

MAYNERT (E. W.) and VAN DYKE (H. B.). (1949)
Metabolism of barbiturates.
Pharmacol. Rev., 1949, **1**, 217.

MEGIRIAN (R.). (1964)
The influence of carbon tetrachloride on thiopental sleeping time and distribution in the rat.
J. Pharmacol. experiment. Therap., 1964, **144**, 331-336.

MEGIRIAN (R.). (1965)
The effect of the time interval between CCl_4 and thiopental administration on thiopental sleeping time.
Arch. int. Pharmacodyn., 1965, **157**, (2), 347-351.

MENSCH (M. H.) and DE JONGH (D. K.). (1959)
The influence of atropine, scopolamine, morphine, bemegride metrazol and metamphetamine on the duration of action of ether in the rat.
Arch. int. Pharmacodyn., 1959, **118**, (3-4), 384-392.

MEYER (M. C.) and GUTTMAN (D. E.). (1968)
The binding of drugs by plasma proteins.
J. of Pharmaceutical Sc., 1968, **57**, (6), 895-918.

MORRIS (R. W.). (1963)
Species differences in the effect of ambiant temperature on barbiturate induced sleep.
Arch. int. Pharmacodyn., 1963, **141**, (3-4), 584-590.

MORRIS (R. W.). (1963)
Species differences in the effect of body weight on pentobarbital induced sleep.
Arch. int. Pharmacodyn., 1963, **142**, (3-4), 550-555.

MORRIS (R. W.). (1966)
Effects of phenothiazines on pentobarbital induced sleep in mice.
Arch. int. Pharmacodyn., 1966, **161**, (2), 380-391.

NETTER (K. J.). (1962)
Proceedings first international pharmacological meeting.
Metabolic factors controlling duration of drug action.
BRODIE (B. B.) and ERDOS (E. G.) Edit., Pergamon Press, 1962, **6**.

NOORDHOEK (J.). (1968)
Pharmacokinetics and dose sleeping time lines of hexobarbital in mice.
European J. Pharm., 1968, **3**, 242.

OBERLING (C. H.) et ROUILLER (C. H.). (1956)
Les effets de l'intoxication aiguë au tétrachlorure de carbone sur le foie du rat.
Ann. Anat. Pathol., 1956, **1**, (4), 401-427.

PETITE (J. P.). (1969)
Tolérance des médicaments par l'ictérique.
Thérapie, 1969, **24**, 61-74.

PODEVIN (R.). (1967)
Recherches pharmacodynamiques chez l'animal rendu diabétique par l'alloxanne.
Thèse Doct. Pharm. (Etat), Paris, 1967.

POGGI (M.), FUMAGALLI (R.), SABATINI-PELLEGRINI (A.), and PAOLETTI (R.) (1963)
Investigations on the early effects of CCl_4 on lipid transport.
Second International Pharmacological Meeting. Drugs and enzymes.
BRODIE (B. B.) and GILLETTE (J. R.) Edit., Pergamon Press, 1963, **4**, 363-370.

PRABHU (V. G.). (1972)
Amphetamine aggregation effect in mice under conditions of altered microsomal enzymes.
Arch. int. Pharmacodyn., 1972, **195**, 81-86.

PRABHU (V. G.), BROWNE (R. K.) and ZAROSLINSKI (J. F.). (1964)
Studies on metabolism in rat and mouse of new hypnotic : methaqualone.
Arch. int. Pharmacodyn., 1964, **148**, (1-2), 228-236.

PRABHU (V. G.), RISE (N. L.) and ŒSTER (Y. T.). (1972)
The effect of experimental local inflammation on the action of barbiturates in rat.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1972, **195**, (2), 343-350.

PRICE (H. L.), KOVNAT (P. J.), SAFER (J. N.), COMMER (E. H.) and PRICE (M. L.). (1960)
The uptake of thiopental by body tissues and its relation to the duratiduration of narcosis.
Clin. Pharmacol. Therap., 1960, **1**, 16-22.

PROCTOR (C. D.), POTTS (J. L.), LUNDY (R. O.) and GREENFIELD (E. J.). (1966)
Phenothiazine tranquilizer reversal of amphetamine toxicity for aggregated mice.
Arch. int. Pharmacodyn., 1966, **163**, (1), 79-86.

QUEVAUVILLER (A.). (1955)
Pharmacodynamie de la théophylline et de ses dérivés.
Act. Pharmacol., 1955, **8**, 107-152.

QUEVAUVILLER (A.) (1967)
Activité des médicaments en fonction de l'état pathologique expérimental.
Act. Pharmacol., 1967, **20**, 133-167.

QUEVAUVILLER (A.). (1972)
Hygiène et Pharmacodynamie.
Moniteur des Pharmacies, 1972, (1052), 3053-3057.

QUEVAUVILLER (A.) et BINET (P.). (1960)
Température ambiante et activité des médicaments chez l'homéotherme.
Prod. et Probl. Pharm., 1960, **15**, (1), 3-9.

QUEVAUVILLER (A.), LAROCHE (M. J.), COTTART (A.), SACQUET (E.) et CHARLIER (E.). (1964)
Activité anesthésique et métabolisme comparés de l'hexobarbital chez la souris aseptique et classique.
Ann. Pharm. (Fr.), 1964, **22**, (5), 339-344.

QUINN (G. P.), AXELROD (J.) and BRODIE (B. B.) (1954)
Species and sex differences in metabolism and duration of hexobarbital.
Fed. Proc., 1954, **13**, 395.

QUINN (G. P.), AXELROD (J.) and BRODIE (B. B.). (1958)
Species, strain and sex differences in metabolism of hexobarbitone, amidopyrine, antipyrine and aniline.
Biochem. Pharmacol., 1958, **1**, 152-159.

RAVENTOS (J.). (1954)
Distribution in body and metabolic fate of barbiturates.
J. Pharm. Pharmacol., 1954, **6**, 217.

REMMER (H.). (1958)
Die Wirkung der Nebennierenrinde auf den Abbau von pharmaka in der libermikrosomen.
Naturwissenschaften, 1958, **45**, 522-523.

REMMER (H.). (1959) a.
Die Beschleunigung des Abbaues als ursache der Gewöhnung an barbiturate.
Naturwissenschaften, 1959, **46**, 580.

REMMER (H.). (1959) b.
Der Beschleunigte Abbau von Pharmaka in den Lebermikrosomen unter dem Einfluss von LUMINAL.
Naunyn- Schmiedeberg's Arch. experiment. Pathol. û Pharmakol., 1959, **235**, 279-290.

REMMER (H.). (1962) a.
Drug tolerance.
Symposium enzymes and drug action. (Ciba Foundation).
MONGAR (J. L.) and DE REUCK (A.V. S.) Edit., Little Brown, Boston, 1962, 276.

REMMER (H.). (1962) b.
Drugs as activators of drugs enzymes.
Proc. Irst int. Pharmacol. meeting.
BRODIE (B. B.) and ERDOS (E. G.) Edit., Pergamon Press, 1962, **6**, 235-256.

REMMER (H.). (1964)
Drug induced formation of smooth endoplasmic reticulum and of drug metabolizing enzymes.
Proc. European Soc. Drug Toxicity, 1964, **4**, 57-77.

REMMER (H.). (1966)
Liver cell damage and drug metabolizing enzymes.
Proc. European Soc. Drug Toxicity, 1966, **7**, 154-158.

REMMER (H.). (1970)
Induction of drug metabolizing enzymes indifferent animal species.
Proc. European Soc. Drug Toxicity, 1970, **11**, 14-18.

REMMER (H.) and MERKER (H. J.). (1963)
Morphological changes in the endoplasmic reticulum of the liver cells with enzyme induction after pretreatment with several drugs.
Proc. 2nd int. Pharmacol. meeting.
BRODIE (B. B.) and GILLETTE (J. R.) Edit., Pergamon Press, 1963, **4**, 299-307.

RICHARDS (R. K.), TAYLOR (M. D.) and TAYLOR (J. D.). (1956)
Some factors influencing distribution, metabolism and action of barbiturates : a review.
Anaesthesiology, 1956, **17**, 414-458.

RICHET (G.), FABRE (J.), FREUDENREICH (J. de) et PODEVIN (R.). (1966)
La tolérance médicamenteuse au cours de l'insuffisance rénale.
J. Urol. et Nephrol., 1966, **72**, 257-302.

ROPARTZ (P.). (1966) a
Mise en évidence d'une odeur de groupe chez les souris par la mesure de l'activité locomotrice.
C. R. Acad. Sc. (Paris), 1966, **262**, 507.

ROPARTZ (P.). (1966) b.
Contribution à l'étude du déterminisme d'un effet de groupe chez les souris.
C. R. Acad. Sc. (Paris), 1966, **262**, 2070.

ROSSING (N.). (1968)
Albumin metabolism in neoplasic diseases.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1968, **22**, (3), 211.

ROSSO (R.), DOLFINI (E.) and DONELLI (M. G.). (1968)
Prolonged effect of pentobarbital in tumor-bearing rats.
J. European Cancerol. (G. B.), 1968, **4**, (1), 133-135.

ROSSO (R.), DOLFINI (E.) and FRANCHI (G.). (1968)
Metabolism of amphetamine in tumor-bearing rats.
Biochem. Pharmacol. (G. B.), 1968, **17**, (4), 633-634.

ROUX (C.), TAILLEMITE (J. L.), AUBRY (M.) et DUPUIS (R.). (1972)
Effets tératogènes comparés du chlorhydrate du trans-I, 4-bis-(2-chlorobenzylaminomethyl) cyclohexane = AY 9944.
C. R. Soc. Biol., 1972, **166**, (10), 1233-1236.

RUMKE (C. L.), VAN STRIK (R.), DE JONGE (H.) and DELVER (A.). (1963)
Experiments on the duration of hexobarbital narcosis in mice.
Arch. int. Pharmacodyn., 1963, **146**, (1-2), 10-26.

SABOURDY (M.). (1963)
L'animal de laboratoire dans la recherche biologique moderne.
Act. Pharmacol., 1963, **15,** 199-223.

SALAMA (A. I.) and GOLDBERG (M. E.). (1969)
Effect of several models of stress and amphetamine on brain levels of amphetamine and certain monoamines.
Arch. int. Pharmacodyn., 1969, **181,** (2), 474-483.

SARRAZIN (G.). (1969)
Modifications de l'activité expérimentale de certains médicaments dans le paludisme des rongeurs à Plasmodium Berghei.
Thèse Doct. Pharm. (Etat), Paris, 1969.

SCHNEIERSON (S. S.) and PERLMAN (E.). (1956)
Toxicity of penicillin for the Syrian hamster.
Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1956, **91,** 229-230.

SESSIONS (J. T.), MINKEL (H. P.), BULLARD (J. C.) and INGELFINGER (F. J.). (1954)
The effect of barbiturates in patients with liver disease.
J. Clin. Invest., 1954, **33,** 1116-1127.

SHERLOCK (S.). (1958)
Diseases of the liver and biliary system.
BLACKWELL Sc. Publ. 2nd edit., 1958.

SHIDEMAN (F. E.), KELLY (A. R.) and ADAMS (B. J.). (1947)
The role of the liver in the detoxication of thiopental and two other thiobarbiturates.
J. Pharmacol. experiment. Therap., 1947, **91,** 331-339.

SHIDEMAN (F. E.), GOULD (T. C.), WINTERS (W. D.), PETERSON (R.) and WILNER (W. K.). (1953)
The distribution and in vivo rate of metabolism of thiopental.
J. Pharmacol. experiment. Therap., 1953, **107,** 368-378.

SHIRKEY (H. C.). (1965)
Dosage posology handbook.
GOLSTEIN S. W. Edit., Philadelphie, 1965.

SIEGERT (M.), ALSLEBEN (B.), LIEBENSCHUTZ (W) und REMMER (H.). (1964)
Unterschiede in der mikrosomalen oxydation und acetylierang von arzneimitteln bei verschiedenen arten und rassen.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. ü. Pharmakol., 1964, **247,** 509-521.

SIMON (P.), TILLEMENT (J. P.), LWOFF (J. M.) et BOISSIER (J.R.). (1968)
Approche pharmacologique du mécanisme de la potentialisation des hypnotiques par certains inhibiteurs de la monoamineoxydase.
Thérapie, 1968, **23,** (4), 849-861.

SIMONNET (H.). (1964)
Rythmes et cycles biologiques chez les organismes animaux.
Biol. Med. (Paris), 1964, **53,** 266-330.

SINGH (J.), WIBERG (G. S.) and GRICE (H. C.). (1969)
Development of tolerance to pentobarbital and thiopental in thiouracil treated rats.
Arch. int. Pharmacodyn., 1969, **181**, 1-6.

SLADEK (N. E.) and MANNERING (G. J.). (1969) b.
Induction of drug metabolism.
II - Qualitative differences in the microsomal N-demethylating systems stimulated by polycyclic hydrocarbons and by phenobarbital.
Mol. Pharmacol., 1969, **5**, 186-199.

SLADEK (N. E.) and MANNERING (G. J.). (1969) a.
Induction of drug metabolism.
I - Differences in the mechanism by which polycyclic hydrocarbons and phenobarbital produce their inductive effects on microsomal N-demethylating systems.
Mol. Pharmacol., 1969, **5**, 174-185.

SLATER (T. F.). (1966)
Toxic agents and liver cell lysosomes.
Proc. European Soc. Drug Toxicity, 1966, **7**, 30-45.

SMUCKLER (E. A.) and BARKER (E. A.). (1966)
Effects of drugs on aminoacid incorporation in the liver.
Proc. European Soc. Drug Toxicity, 1966, **7**, 83-112.

SOFIA (R. D.). (1969)
Effects of chlorpromazine and D-amphetamine in LONG-EVANS rats of different ages body weight and brain weight.
Arch. int. Pharmacodyn., 1969, **182**, (1), 139-146.

STERNE (J.) et HIRSCH (C.). (1964)
Variations saisonnières de toxicité d'un hypoglycémiant de synthèse ; étude sur 28 000 souris.
Proc. European Soc. Drug Toxicity, 1964, **4**, 78-85.

TATUM (A. L.). (1939)
Present status of barbiturate problem.
Physiol. Rev., 1939, **19**, 472.

TAYLOR (J. D.), RICHARDS (R. K.) and TABERN (D. L.). (1952)
Metabolism of S^{35} thiopental.
J. Pharmacol. experiment. Therap., 1952, **104**, 93-102.

THIERFELDER (H.) und SHERWIN (C. P.). (1914)
Phenylacetyl-glutamin, ein Stoffwechsel-produkt des menschlichen Körpers nach Eingabe von Phenyl-essingsaüre.
Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1914, **47**, 2630.

TILLEMENT (J. P.). (1969)
Enzymes des microsomes et métabolisme des médicaments.
Gaz. Med. (Fr.), 1969, **76**, 523-534.

TUCHMANN-DUPLESSIS (H.). (1970)
Animal species and drug induced teratogenicity.
Proc. European Soc. Drug Toxicity, 1970, **11**, 33-56.

VALETTE (G.). (1970)
Médicaments organiques de synthèse.
MASSON Ed., Paris, 1970, **3**, 48-53.

VALETTE (G.). (1972)
Les rythmes biologiques et les incidences dans la sensibilité aux médicaments.
Moniteur des Pharmacies, 1972, (1052), 2981-2982.

VESELL (E.). (1967)
Individually different responses to drugs according to age, sex and functional or pathological state.
Drug responses in man (Ciba Foundation).
WOLSTENHOLME (G.) and PORTER (R.) Edit., J. and A. CHURCHILL, London, 1967, 24-54.

VESELL (I. S.). (1968)
Factors altering the responsiveness of mice to hexobarbital.
Int. J. Exp. Clin. Pharmacol., 1968, **1**, 81.

VENULET (J.). (1967)
The influence of pathological conditions on the toxicity of some drugs. (an experimental contribution to the problem of drug toxicity in man).
Proc. European Soc. Drug Toxicity, 1967, **8**, 177-184.

WADE (A.E.), HOLL (J.E.), HILLIARD (C.C.) and MOLTON (E). (1968)
Alteration of drug metabolism in rats and mice by an environment of cedar wood.
Pharmacology, 1968, **1**, (5), 315.

WEININGER (O.). (1953)
Mortality of albinos rats under stress as a function of early handling.
Can. J. Psychol., 1953, **7**, 114.

WENZEL (D. G.) and BROADIE (L. L.). (1966)
Effect of group size and cage design on voluntary running activity of amphetamine treated mice.
Arch. int. Pharmacodyn., 1966, **159**, (1), 154-160.

WILLIAMS (R. T.). (1938)
The influence of dose and o-,m- and p- substitution on the sulfate detoxication of phenol in the rabbit.
Biochem. J., 1938, **32**, 878.

WILLIAMS (R. T.). (1964)
Drug metabolism in man as compared with laboratory animals.
Proc. European Soc. Drug Toxicity, 1964, **4**, 9-22.

WILLIAMS (R. T.). (1967)
Comparative patterns of drug metabolism.
Fed. Proc., 1967, **26**, (4), 1029-1039.

WINTER (D.). (1965)
Le rôle du terrain thyroïdien dans la modification de la réactivité de l'organisme aux médicaments.
Prod. et Probl. Pharm., 1965, **20**, (12), 591-595.

YEARY (R. A.), BENISH (R. A.) and FINKELSTEIN (M.). (1966)
Acute toxicity of drugs in newborn animals.
J. Pediatr., 1966, **69**, 663-667.

ZAJDELA (F.). (1964)
Quelques problèmes posés par la cellule cancéreuse.
Colloque Franco-Soviétique.
GAUTHIER-VILLARS Ed., Paris, 1964.

ZALIS (E. G.) and KAPLAN (G.). (1966)
The effect of aggregation on amphetamine toxicity in the dog.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1966, **159**, (1), 196-199.

Ouvrages Généraux · Congrès Internationaux

HANDBOOK OF TOXICOLOGY

National Academy of Sciences
National Research Council
W. B. Saunders Company (Philadelphia and London)

Volume I Acute Toxicities 1955
Volume II Antibiotics 1957
Volume III Insecticides 1959
Volume IV Tranquilizers 1959
Volume V Fungicides 1959

DRUG DOSAGE IN LABORATORY ANIMALS : A HANDBOOK

BARNES (C. D.) and ELTHERINGTON (L. G.).
University of California Press 3rd ed. 1966

DRUG RESPONSES IN MAN

CIBA FOUNDATION
Volume edited by G. WOLSTENHOLME and R. PORTER
J and A. CHURCHILL ed. London, 1967.

PRECIS DE PHARMACODYNAMIE

G. VALETTE
MASSON Editeur 3e éd., 1972.

Proceedings of the first International Pharmacological Meeting
Stockholm 22-25 août 1961, Pergamon Press Editors.

Proceedings of the second International Pharmacological Meeting
Prague 20-23 août 1963, Pergamon Press Editors.

Ciba Foundation Symposium on Enzymes and Drug action 1962.

International Symposium on Comparative Pharmacology.
Washington D. C. 24-27 janvier 1967.
Fed. Proc. 1967, **26**, (4).

International Symposium on Laboratory Animals.
London, 1966.
KARGER, Basel/New York, 1967.

GOODMAN (L. S.) and GILMAN (A.). (1958)
The Pharmacological-Basis of therapeutics.
The Mac Millan Company Ed. New York lst. Edition.

GOODMAN (L. S.) and GILMAN (A.). (1965)
The pharmacological basis of therapeutics.
The Mac Millan Company Ed. New York. 3rd Edition.

Table des matières

INTRODUCTION .. 11

PREMIERE PARTIE. Etude bibliographique des facteurs modifiant les réponses aux médicaments .. 13

Chapitre I. Principales causes de variabilité des réponses animales aux substances médicamenteuses .. 15

Chapitre II. Facteurs de variabilité liés à l'animal .. 19

Espèce .. 19

Race .. 27

Facteurs physiologiques .. 31

Facteurs pathologiques .. 38

Chapitre III. Facteurs écologiques .. 47

DEUXIEME PARTIE. Mise au point des techniques expérimentales. 53

Chapitre I. Recherches préliminaires .. 55

Chapitre II. Caractéristiques du matériel animal .. 65

Choix des cancers expérimentaux .. 65

Caractéristiques des animaux sains .. 66

Origine des cancers expérimentaux .. 68

Technique des transmissions - Evolution des cancers .. 69

Chapitre III. Caractéristiques des essais pharmacodynamiques 77

TROISIEME PARTIE. Dépresseurs du système nerveux central . 81

Chapitre I. Anesthésiques généraux volatils .. 83

Chapitre II. Barbituriques .. 97

Etude des variations de l'effet hypnotique .. 99

Influence de l'état cancéreux sur les voies métaboliques normales des barbituriques .. 122

Destruction des enzymes microsomales par le CCl_4 .. 122

Induction des enzymes des microsomes hépatiques par le phénobarbital ou le chlordane .. 127

Chapitre III. Anesthésiques généraux non volatils 149
Hydroxidione succinate de sodium 149
Propanidide 154

Chapitre IV. Tranquillisants 157
Potentialisation du sommeil barbiturique 157
Epreuve de la traction 164
Open-field 174

QUATRIEME PARTIE. Stimulants du système nerveux central 177

Chapitre I. Amphétamine 179

Chapitre II. Pentétrazol 189

Chapitre III. Strychnine 195

CINQUIEME PARTIE. Sur l'origine des différences observées dans l'action des psychotropes chez l'animal cancéreux 199

Chapitre I. Les variations sont-elles d'origine métabolique ? 201
Examen histologique 202
Protéinogramme sanguin 203
Influence du liquide d'ascite 204
Température centrale 208
Consommation d'oxygène 210
Répartition tissulaire du penthiobarbital et du pentobarbital 211

Chapitre II. Variations de réactivité de l'organe cible 217
Réaction d'exploration chez la souris 217
Réaction d'exploration chez le rat 220
Electrochoc 220

SIXIEME PARTIE. Discussion 223
Etat pathologique 225
Races et espèces 227

CONCLUSIONS 233

BIBLIOGRAPHIE 235

TABLE DES MATIERES 261

ATELIERS
PROFESSIONNELS
DE L'O.S.J.
ALBI